Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

ÜBER DEN EINFLUSS DER ANÄMIE AUF DIE KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT VON DIALYSEPATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Marie-Therese Janssen
aus Koblenz

Marburg/Lahn 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0100

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

ÜBER DEN EINFLUSS DER ANÄMIE AUF DIE KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT VON DIALYSEPATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Marie-Therese Janssen
aus Koblenz

Marburg/Lahn 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 5.5.1978
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof.Dr.med.F.Neurath
Referent: Prof.Dr.med.H.Lange
Correferent: Prof.Dr.med.Ch.Bode

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung
1. Chronische Niereninsuffizienz und Anämie S. 4
2. Sauerstoffangebot und Energiebereitstellung
A. Sauerstoffüberschuß S. 4
B. Sauerstoffmangel S. 5
C. Indikator eines Sauerstoffmangels S. 6

II. Fragestellung S. 7

III. Krankengut und Methodik
1. Krankengut S. 7
2. Methodik S. 9

IV. Ergebnisse
1. Subjektives Empfinden S. 11
2. Meßwerte
A. Lactat
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 11
b. P 13:Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 11
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 13
d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 13
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 13
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 13
B. Pyruvat
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 15
b. P 13:Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 15
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 15
d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 15
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 17
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 17
C. Exzeßlactat
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 17
b. P 13:Vergleich

MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 17
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 17
d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 17
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 19
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 19
D. Systolischer Blutdruck
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 19
b. P 13:Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 21
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 21
d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 21
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 21
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 23
E. Diastolischer Blutdruck
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 23
b. P 13:Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 23
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 23
d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 23
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 23
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 25
F. Pulsfrequenz
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 25
b. P 13:Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 25
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 25
d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 25
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 27
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 27
G. Atemfrequenz
a. P 8':Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 27
b. P 13:Vergleich
MZP 2, MZP 3 und MZP 4 ↔ MZP 1 S. 27
c. Vergleich P 8' ↔ P 13 S. 27

d. Vergleich P 8' und P 13 ↔ G 15 S. 27
e. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 27
f. Vergleich P 10 ↔ P 13 S. 28
H. Elektrokardiogramm S. 28

V. Diskussion
1. Ergebnisse früherer Untersuchungen und Fragestellung S. 28
2. Adaptation an einen Zustand chronischen O_2-Mangels S. 29
A. Herzkreislaufsystem S. 29
B. O_2-Utilisation S. 29
C. Folgen unzureichender Kompensation S. 30
D. Vergleich P 8 ↔ P 8' S. 30
3. Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit von der Anämie S. 32
4. Unerwartet hohe anaerobe Energieumwandlung trotz nahezu vollständiger Normalisierung der O_2-Kapazität S. 32
A. Kardiale Faktoren
a. Volumenbelastung durch arteriovenöse Fistel S. 33
b. Druckbelastung durch Widerstandserhöhung S. 33
B. Urämiebedingte Faktoren S. 36
a. Kohlenhydratstoffwechsel S. 36
b. Atmungskette S. 37
c. O_2-Aufnahme S. 38

VI. Zusammenfassung S. 40

VII. Literaturverzeichnis S. 41

I.1.
Zu den regelmäßigen Symptomen der chronischen Niereninsuffizienz zählt die Anämie, die unabhängig von der Natur des Grundleidens in Erscheinung tritt, wenn das Glomerulumfiltrat unter 40 ml/min abgesunken ist; das entspricht Serumkreatininwerten von 2-4 mg% (5,6). Zwischen dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung und dem Grad der Anämie besteht eine lockere Korrelation (5,6,23). Hauptursache der normochromen, normozytären Anämie des urämischen Patienten ist eine gesteigerte Hämolyse mit inadäquater Regeneration der Erythrozyten. Die Erythrozytenüberlebenszeit ist auf 1/3 bis 2/3 der Norm verkürzt (5,6), wobei die Hämolyse vorwiegend extrakorpuskulärer Natur und wahrscheinlich durch retinierte harnpflichtige Substanzen bedingt ist (5,6,20,28). Entscheidend für das Ausmaß der Anämie ist die Hyporegeneration der Erythropoese, die neben einer Knochenmarksdepression durch retinierte toxische Substanzen die Folge einer unzureichenden Erythropoetinfreisetzung in der erkrankten Niere darstellt (5,6,20,23). Versuche mit exogen zugeführtem Erythropoetin deuten zudem auf eine verminderte Ansprechbarkeit des urämischen Knochenmarks auf Erythropoetin hin (26). Durch eine hämorrhagische Diathese mit Thrombopenie und Thrombasthenie (verminderte Aggregationsfähigkeit und Freisetzung von Plättchenfaktor III) werden gastrointestinale, gynäkologische und Hautblutungen begünstigt und können die Anämie verstärken (23).

I.2.A.
Eine Anämie begrenzt die Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Unmittelbar abhängig von einer ausreichenden O_2-Versorgung ist die entscheidende energieliefernde Reaktion des Organismus, die Wasserbildung in der Atmungskette. Der beim Abbau der Nahrungsstoffe freiwerdende Substratwasserstoff wird von wasserstoffübertragenden Coenzymen aufgenommen. Diese transportieren ihn - wie Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat ($NADPH + H^+$) - zu Orten, wo Wasserstoff für Synthesen gebraucht wird, oder - wie in erster Linie Nicotinamid-adenin-dinucleotid ($NADH + H^+$) - zur Atmungskette in den Mitochondrien. Hier wird der Wasserstoff stufenweise auf Redox-

systeme mit weniger negativem Potential und schließlich auf den Atmungssauerstoff übertragen. Die Energie dieser mit -52 kcal/Mol NADH + H^+ stark exergonischen Reaktion wird durch den kaskadenförmigen Reaktionsablauf stufenweise freigesetzt und an drei Stellen zur Phosphorylierung von Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosintriphosphat (ATP) genutzt. Zur Bildung von 3 Mol ATP aus ADP und anorganischem Phosphat werden 21 kcal benötigt; demnach bleiben dem Organismus durch die Atmungskettenphosphorylierung 40% der bei der Wasserbildung freigewordenen Energie als chemische Energie erhalten (58) und stehen unter anderem zur Verrichtung von Muskelarbeit zur Verfügung.

I.2.B.

Neben der O_2-abhängigen Atmungskettenphosphorylierung verfügt der Organismus zum Überdauern kurzdauernder O_2-Mangelzustände über die energetisch weit ungünstigere sauerstoffunabhängige Substratkettenphosphorylierung. Im Embden-Meyerhof-Abbauweg der Glukose werden bei der stark exergonischen Dehydrierung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu Glycerinsäure-3-phosphat pro Mol Glukose 2 Mol ATP gebildet. Limitierenden Faktor dieser energieliefernden Reaktion stellt die Verfügbarkeit von oxydiertem Wasserstoffakzeptor dar. Bei Sauerstoffmangel kann nicht alles anfallende NADH + H^+ in der Atmungskette oxydiert werden. Nur durch eine O_2-unabhängige Regeneration des notwendigen Wasserstoffakzeptors ist der Ablauf der Substratkettenphosphorylierung gewährleistet. Wichtigster Wasserstoffakzeptor im Sauerstoffmangelzustand ist Pyruvat (P). Katalysiert durch die Lactatdehydrogenase (LDH) entsteht in einer Gleichgewichtsreaktion aus Pyruvat und NADH + H^+ Lactat (L) und NAD^+ :

$$CH_3\text{-}C(=O)\text{-}COO^- + NADH+H^+ \rightleftharpoons CH_3\text{-}CHOH\text{-}COO^- + NAD^+ \quad .$$

Damit steht NAD^+ erneut zur Katalyse der Triosedehydrierung zur Verfügung (58). Die Milchsäure, der im intermediären Stoffwechsel außer der vorübergehenden Wasserstoffaufnahme keine weitere Bedeutung zukommt, wird auf dem Blutweg vom Ort

ihrer Entstehung abtransportiert und hauptsächlich in der Leber entweder zu Glukose resynthetisiert oder unter Energiegewinn zu CO_2 und H_2O abgebaut (1,44,95).
Fällt pro Zeiteinheit im Gewebe mehr Lactat an, als abtransportiert und oxydiert werden kann, kommt es zur Anhäufung saurer Metabolite. Die Acidose äußert sich klinisch als Erschöpfung.

I.2.C.
Die Bestimmung des Lactatspiegels im Blut bietet sich demnach als Indikator einer Gewebehypoxie an (43,115,116). Die Aussagekraft einer Hyperlactatämie bezüglich der Gewebesauerstoffversorgung erfährt jedoch dadurch eine Einschränkung, daß sich Lactat nach dem Massenwirkungsgesetz auch im O_2-Überschuß anhäufen kann, wenn es zu einer vermehrten Bildung oder einem verminderten Abbau von Pyruvat und/oder zu einer Anhäufung von NADH + H^+ aus anderer Ursache kommt (15,46,78). Um einen zuverlässigen Indikator einer anaeroben Energieumwandlung zu erhalten, wurde daher der Begriff des Exzeßlactats (XL) eingeführt. Diese aus Pyruvat- und Lactatkonzentrationen errechnete Größe soll ausschließlich den hypoxiebedingten Lactatanteil charakterisieren (46,47,48,49,50).
Die Methode, aus Metabolitkonzentrationen im peripheren venösen Blut auf den Redoxzustand der Atmungskette zu schließen, ist nicht unumstritten. Kritiker führen eine mangelhafte Gleichgewichtseinstellung der verschiedenen Metabolite zwischen cytoplasmatischem und mitochondrialem Raum einerseits und Intra- und Extrazellulärraum andererseits an (1,15,59,62, 64). Wegen zu gleicher Zeit stattfindender Lactatabgabe aus hypoxischem Gewebe und Lactatextraktion durch ausreichend sauerstoffversorgte Körperzellen wird die Aussagekraft im Extrazellulärraum gemessener Lactatkonzentrationen als quantitativer Indikator anaerober Energieumwandlung bestritten (62).
Eine gute Korrelation zwischen O_2-Schuld im Gewebe und Lactat- bzw. Exzeßlactaterhöhung im Blut wurde dagegen von zahlreichen Untersuchern für Sauerstoffmangelzustände unterschiedlicher Genese beschrieben: bei Beatmung mit hypoxischen Gasgemischen (12,13,48,74), nach Cyanidinfusion (50), bei Anämie

(12,17,80,81), bei arterieller Verschlußkrankheit (38), nach körperlicher Belastung (47,68,76,114,115) sowie bei Zusammentreten mehrerer hypoxiebegünstigender Faktoren (80) und bei Schockzuständen (95). In Einklang mit den genannten Ergebnissen stehen Perfusionsexperimente, die eine ungehinderte Permeabilität NAD^+-abhängiger Metabolitpaare durch zelluläre Membranen und eine - wenn auch langsam erfolgende - Gleichgewichtseinstellung zeigten. Demnach können die Konzentrationen der Metabolite im Extrazellulärraum als geeignete Indikatoren für den Redoxzustand der Atmungskette angesehen werden (44,54,94).

II.

In früheren Untersuchungen wurde gezeigt, daß die körperliche Leistungsfähigkeit anämischer Dialysepatienten beträchtlich reduziert ist und daß die Leistungsfähigkeit vom Grad der Anämie abhängt (69,111). Unter einer vergleichsweise geringen körperlichen Belastung kam es als Ausdruck anaerober Energieumwandlung zu einem Anstieg des Exzeßlactats um das 3-4fache gesunder Kontrollpersonen. Nach Bluttransfusionen führte dieselbe Belastung bei denselben Patienten zu einer signifikant niedrigeren anaeroben Glykolyse und deutlich besseren körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Hämoglobinkonzentration (Hb) war von 7,6 $\pm$ 0,67 g% auf 10,2 $\pm$ 0,96 g% angestiegen.
Die vorliegenden Untersuchungen gelten den Fragen,
1. ob bei den Dialysepatienten 1 Jahr nach jenen Untersuchungen eine Adaptation der Energieumwandlung und Leistungsfähigkeit an die Anämie eingetreten ist und
2. ob eine weitere Erhöhung der Hb-Konzentration auf 13,05 $\pm$ 1,43 g% zu einer weiteren Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und noch geringerer anaerober Energieumwandlung führt.

III.1.

Die Untersuchungen erfolgten an demselben Patientenkollektiv, das 1 Jahr zuvor untersucht worden war (69,111). Von den da-

mals untersuchten 9 Dialysepatienten waren 2 inzwischen transplantiert und einer verstorben. 6 Patienten wurden jetzt - 1 Jahr später - erneut ergometrisch untersucht. Es handelte sich um 5 Männer und eine Frau im Alter von 34-66 Jahren (mittleres Alter 55,4 Jahre). Sie befanden sich zu diesem Zeitpunkt seit 1 1/2 bis 3 Jahren im chronischen Hämodialyseprogramm. Der terminalen Niereninsuffizienz lag in 5 Fällen eine Glomerulonephritis zugrunde. Ein Patient hatte Zystennieren (Hb unter Dialyse 11,1 g%, vor Transfusion). Die endogene Kreatininclearance betrug 0,5-2,0 ml/min. Die Restdiurese lag zwischen 300 und 1200 ml/24 h. Die Dialysen erfolgten zweimal wöchentlich als Zentrumsdialyse jeweils über 8 Stunden mit dem Dialysator der Fa. Gambro. Die Patienten erhielten seit Beginn der Dialysebehandlung unverändert eine Diät mit 60 g Eiweiß inclusive 12 g Eiprotein täglich, die 3 g NaCl enthielt und 400-700 ml H_2O. Die Patienten waren aufgefordert, die Trinkmenge nach ihrem Durstgefühl selbst zu bestimmen, so daß eine Luxuswasserzufuhr nach Möglichkeit vermieden wurde. Die medikamentöse Behandlung bestand in der Verabreichung von Aludrox®. Ein Patient war digitalisiert (0,1 mg Digitoxin/die). Antihypertensiva wurden nicht eingesetzt, da der systolische Ruheblutdruck dieser Patienten unter Dialysebehandlung und Diät allein 180 mmHg nicht überstieg. Da die Hemmung der intestinalen Eisenresorption durch Aludrox® damals noch nicht bekannt war, erhielten die Patienten oral Eisen (Kendural C®) zugeführt. Eine Behandlung mit anabolen Steroiden erfolgte nicht.

Diese 6 Patienten unterzogen sich jetzt erneut einer 6minütigen Belastung mit 500 kpm/min (= 81,75 Watt) am Fahrradergometer (Typ AM 368 Fa. Elema Schönander, Solua, Schweden). Die erste Untersuchung fand bei einem mittleren Hb von 8,75 $\pm$ 1,62 g% (Gruppe P 8') statt. Die zweite Untersuchung erfolgte nach Transfusion von 3000-4000 ml Vollblut durchschnittlich 14 Tage später bei einem mittleren Hb von 13,05 $\pm$ 1,43 g% (Gruppe P 13).

Dieselben Patienten hatten bei der Untersuchung vor 1 Jahr zunächst ein Hb von 7,37 $\pm$ 0,77 g% (Gruppe P 8), was nicht signifikant niedriger war als jetzt vor der Transfusion. Die

Tabelle 1: Hämoglobin [g/100 ml]

G 15 (n=10)	P 8 (n=6)	P 10 (n=6)	Patient	P 8' (n=6)	P 13 (n=6)
	8,5	10,1	R. S.	7,8	13,2
	7,6	9,2	K. H.	10,5	13,9
	7,2	10,0	K. B.	7,7	13,4
	7,4	10,6	J. K.	8,1	13,1
	6,1	8,3	D. B.	7,3	10,3
	7,4	10,8	H. T.	11,1	14,4
15,3 ± 0,90	7,37 ± 0,77	9,83 ± 0,94	$\bar{x}$ s	8,75 ± 1,62	13,05 ± 1,43

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)	
P 8 ⟷ P 10	(+)
P 8' ⟷ P 13	(+)
P 8 ⟷ P 8'	(ø)
P 10 ⟷ P 13	(+)
G 15 ⟷ P 13	(+)
G 15 ⟷ P 10	(+)
G 15 ⟷ P 8'	(+)
G 15 ⟷ P 8	(+)

$\bar{x}$ = Mittelwert; s = Standardabweichung

zweite Untersuchung erfolgte damals nach Transfusion bei einem mittleren Hb von 9,83 ± 0,94 g% (Gruppe P 10). Die Differenz zwischen den Hb-Konzentrationen von P 10 und P 13 ist statistisch signifikant (s.Tab.1).

III.2.

Die Patienten wurden jeweils 1-2 Stunden vor den routinemäßigen Dialysen untersucht. Neben Blutdruck (RR) und Atemfrequenz (AF) wurden Lactat und Pyruvat im peripheren venösen Blut gemessen. Nach 45-75minütiger Entspannung auf einer Liege mit 15minütlichen Kontrollen von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz erfolgten nach Erreichen stabiler Atem- und Kreislaufgrößen die Messungen in Ruhe (R) = Meßzeitpunkt 1 (MZP 1), unmittelbar nach Belastung (n.B. oder MZP 2) sowie nach 15 Minuten (15' oder MZP 3) und nach 30 Minuten (30' oder MZP 4) Erholungszeit.

Die Wilsonableitungen V_2, V_4 und V_6 des Elektrokardiogramms (EKG) wurden zu den 4 Meßzeitpunkten sowie minütlich während der ergometrischen Belastung mit Hilfe eines Dreifachschreibers aufgezeichnet. Die Messungen der Hb-Konzentrationen erfolgten mit dem "Coulter Counter Model S" der Fa. Coulter Electronics Inc., Hialeah, USA.

Die Blutproben für die Bestimmungen von Lactat und Pyruvat wurden aus Venen des Handrückens ungestaut entnommen. 1 ml Blut wurde sofort in ein Reagenzglas mit 4 ml eisgekühlter Perchloressigsäure (PCA) gegeben. Nach Versuchsende wurden die Blutproben genau ausgewogen und mit aus dem Gewicht berechneten Mengen 6%iger PCA genau 1:5 enteiweißt, anschließend bei 17000 U/min 10 Minuten in der Sorvall-Zentrifuge bei 0^{o}-4^{o} C zentrifugiert. Den dekantierten Überstand neutralisierten wir mit 5m K_2CO_3 bis pH 6-7. Nach nochmaligem 5minütigem Zentrifugieren mit 5000 U/min wurde der Pyruvatgehalt im Überstand nach der Methode von Bücher (11) sofort gemessen und der restliche Extrakt tiefgefroren. Die Lactatbestimmung erfolgte innerhalb der nächsten Tage nach der Methode von Hohorst (45). Die Extinktionen wurden im Eppendorfphotometer der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg gemessen. Exzeßlactat berechneten wir nach der Gleichung

$$XL = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \cdot \frac{L_o}{P_o} \quad ,$$

wobei L_n und P_n dem Lactat- und Pyruvatgehalt zum Meßzeitpunkt t_n und L_o und P_o dem entsprechenden Metabolitgehalt zum Kontrollzeitpunkt t_o entsprechen (46).

Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand im Institut für medizinisch - biologische Statistik und Dokumentation der Philipps - Universität Marburg unter der Anleitung von Herrn Prof.Dr.P.Ihm und Herrn G.Albrecht statt. Mit Hilfe des t-Tests für abhängige Stichproben wurden die Ergebnisse der Gruppen P 8' und P 13 miteinander und mit den 1 Jahr zurück liegenden Ergebnissen der Gruppen P 8 und P 10 verglichen. Zum Vergleich mit den Befunden der damals untersuchten Kontrollgruppe von 10 gesunden Probanden mit einer mittleren Hb-Konzentration von 15,3 $\pm$ 0,90 g% (G 15) wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt ($p < 0,05$).

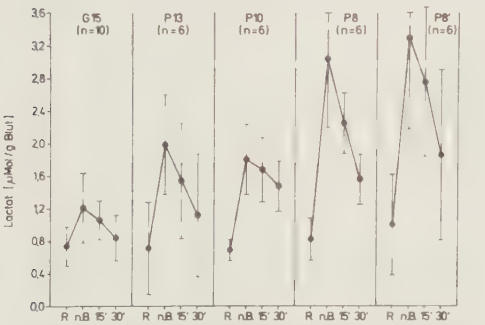
IV.1.

Die 6 Patienten des Kollektivs P 8', die sich mit einem mittleren Hb von 8,75 ± 1,62 g% der 6minütigen Belastung auf dem Fahrradergometer unterzogen hatten, empfanden die geforderte Arbeit als anstrengend. 3 Patienten brachen die Belastung vorzeitig ab, 2 nach 90 Sekunden, einer nach 5 1/2 Minuten. Als Begründung nannten sie ein Schweregefühl der Beine; ein Patient klagte über Trockenheit im Mund. Die 3 Patienten, die die geforderte Arbeit geleistet hatten, gaben an, daß sie die Arbeit noch hätten fortsetzen können.

Bei der zweiten Untersuchung mit einem mittleren Hb von 13,05 ± 1,43 g% (P 13) ließen wir, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, die Patienten nur jeweils so lange auf dem Fahrradergometer arbeiten wie bei der Voruntersuchung (P 8'). Mit einer Ausnahme gaben die Patienten wie vor 1 Jahr an, daß ihnen die Arbeit leichter fiel als bei niedrigeren Hb-Konzentrationen.

IV.2.A.

L A C T A T (s.Abb.1,Abb.2 und Tab.2)



Die Lactatkonzentrationen vor und nach Belastung bei 10 Gesunden mit Hb = 15,3 ± 0,90 g% (G15) und 6 anamischen Dialysepatienten bei Hb = 7,37 ± 0,77 g% (P8) und Hb = 9,83 ± 0,94 g% (P10) und bei denselben Patienten 1 Jahr später bei Hb = 8,75 ± 1,62 g% (P8') und Hb = 13,05 ± 1,43 g% (P13)

Abbildung 1

a. In der Gruppe P 8' erfogte unmittelbar nach Belastung ein Anstieg der Lactatkonzentrationen auf 3,29 ± 1,11 µMol/g ($p < 0,05$). In der Erholungsphase fielen die Lactatspiegel kontinuierlich ab; zum Ausgangswert waren sie nach 30 Minuten noch nicht zurückgekehrt.

b. In der Gruppe P 13 wurden unmittelbar nach Belastung mitt-

Tabelle 2: Lactat [µMol/g] im venösen Blut

P 8				Versuchsreihe 1	P 10			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
0,60	3,16	2,25	1,36	R. S.	0,53	1,87	1,33	1,29
0,53	1,87	2,02	1,18	K. H.	0,84	1,53	1,89	1,58
0,71	4,22	2,33	1,53	K. B.	0,82	2,62	1,67	1,47
1,22	2,38	1,67	1,47	J. K.	0,65	1,43	1,36	1,11
0,84	3,61	2,60	2,02	D. B.	0,56	1,62	2,38	2,02
1,00	3,00	2,65	1,82	H. T.	0,76	1,78	1,47	1,40
0,82 ± 0,26	3,04 ± 0,84	2,25 ± 0,37	1,56 ± 0,31	$\bar{x}$ s	0,69 ± 0,13	1,81 ± 0,43	1,68 ± 0,40	1,48 ±0,31

P 8'				Versuchsreihe 2	P 13			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
0,57	2,91	2,57	1,29	R. S.	0,41	1,17	0,88	0,48
0,90	2,23	2,06	0,85	K. H.	1,87	2,17	2,86	2,38
0,59	4,49	3,94	1,97	K. B.	0,48	2,03	1,47	1,19
1,87	4,71	3,31	3,55	J. K.	0,50	2,17	1,01	0,65
1,67	3,34	3,27	2,53	D. B.	0,49	1,47	1,32	1,61
0,43	2,07	1,42	0,95	H. T.	0,53	2,90	1,70	0,44
1,00 ± 0,62	3,29 ± 1,11	2,76 ± 0,92	1,86 ± 1,05	$\bar{x}$ s	0,71 ±0,57	1,99 ± 0,61	1,54 ± 0,71	1,12 ± 0,76

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$	0,74	1,21	1,06	0,84
s	± 0,25	± 0,45	± 0,25	± 0,29

Mittelwert und Signifikanz ( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	0,82	3,04 (+)	2,25 (+)	1,56 (+)
P 8'	1,00	3,29 (+)	2,76 (+)	1,86 (+)
P 10	0,69	1,81 (+)	1,68 (+)	1,48 (+)
P 13	0,71	1,99 (+)	1,54 (+)	1,12 (ø)
G 15	0,74	1,21 (+)	1,06 (+)	0,84 (ø)

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)

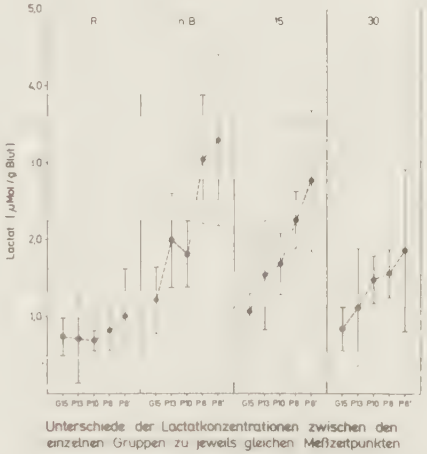
	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10	(ø)	(+)	(+)	(ø)
P 8' ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 10 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13	(ø)	(+)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 10	(ø)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8'	(ø)	(+)	(+)	(ø)
G 15 ⟷ P 8	(ø)	(+)	(+)	(+)

lere Lactatkonzentrationen von 1,99 ± 0,61 µMol/g gemessen ($p < 0,05$). In der Erholungsphase kam es zu einem kontinuierten Abfall der Lactatspiegel. Nach 30 Minuten konnte kein lichen Abfall der Lactatspiegel. Nach 30 Minuten konnte kein den.

c. Zu jedem Meßzeitpunkt wurden in der Gruppe mit den höheren Hb-Konzentrationen (P 13) niedrigere Lactatgehalte gemessen als bei denselben Patienten mit unbehandelter Anämie (P 8'). Auf Grund der hohen Streubreite ließen sich diese Unterschiede nicht statistisch verifizieren.

Der Vergleich mit den früheren Untersuchungen an demselben Patientenkollektiv und den gesunden Kontrollpersonen zeigt folgendes:

d. Im Vergleich der Gruppen P 8', P 13 und G 15 wird sichtbar, daß die Ruhewerte der Lactatkonzentrationen vor und nach Transfusion im Normbereich lagen. Nach Belastung erreichten die Lactatspiegel in der Gruppe P 8' wie auch in der Gruppe P 13 signifikant höhere Werte als bei Gesunden (G 15). Während der Erholungsphase war ein signifikanter Unterschied zu den Gesunden (G 15) nur für die Gruppe P 8' nach 15 Minuten Erholungszeit nachweisbar.



Unterschiede der Lactatkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen zu jeweils gleichen Meßzeitpunkten

Abbildung 2

e. Die Lactatkonzentrationen, die im Abstand von 1 Jahr bei den Patienten unter der unbehandelten Anämie von durchschnittlich 8 g% Hb gemessen wurden (P 8 bzw. P 8'), waren zu keinem Meßzeitpunkt verschieden.

f. Die Steigerung der Hämoglobinkonzentration über 10 g% hin-

Tabelle 3 : Pyruvat [µMol/g] im venösen Blut

P 8				Versuchsreihe 1	P 10			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
0,080	0,096	0,141	0,031	R. S.	0,062	0,120	0,093	0,083
0,101	0,136	0,149	0,124	K. H.	0,073	0,089	0,106	0,036
0,082	0,073	0,160	0,025	K. B.	0,024	0,030	0,027	0,027
0,036	0,124	0,112	0,083	J. K.	0,094	0,107	0,081	0,062
0,113	0,156	0,180	0,155	D. B.	0,129	0,145	0,135	0,150
0,068	0,127	0,028	0,024	H. T.	0,105	0,129	0,100	0,082
0,080	0,119	0,128	0,074	$\bar{x}$	0,081	0,103	0,090	0,073
±0,027	±0,030	±0,054	±0,056	s	±0,037	±0,041	±0,036	±0,044

P 8'				Versuchsreihe 2	P 13			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
0,038	0,021	0,030	0,027	R. S.	0,018	0,029	0,013	0,020
0,085	0,155	0,149	0,111	K. H.	0,100	0,142	0,163	0,111
0,044	0,062	0,031	0,026	K. B.	0,011	0,048	0,029	0,010
0,100	0,191	0,167	0,147	J. K.	0,056	0,038	0,033	0,074
0,073	0,083	0,090	0,100	D. B.	0,046	0,065	0,038	0,015
0,040	0,054	0,005	0,002	H. T.	0,040	0,106	0,084	0,062
0,063	0,094	0,079	0,069	$\bar{x}$	0,045	0,071	0,060	0,049
±0,026	±0,065	±0,068	±0,058	s	±0,032	±0,044	±0,056	±0,040

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$	0,083	0,102	0,089	0,069
s	± 0,022	±0,030	± 0,033	± 0,020

Mittelwert und Signifikanz ( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	0,080	0,119(+)	0,128(+)	0,074(ø)
P 8'	0,063	0,094(ø)	0,079(ø)	0,069(ø)
P 10	0,081	0,103(+)	0,090(ø)	0,073(ø)
P 13	0,045	0,071(ø)	0,060(ø)	0,049(ø)
G 15	0,083	0,102(ø)	0,089(ø)	0,069(ø)

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8' ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 10 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13	(+)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 10	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 8'	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 8	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)

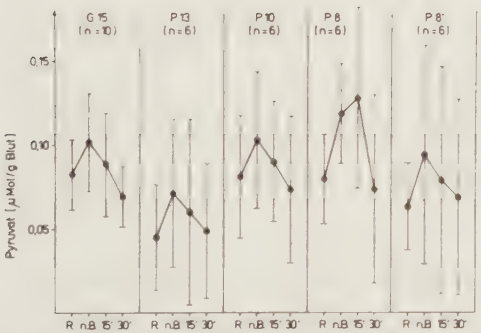
aus auf 13,05 ± 1,43 g% bewirkte, wie der Vergleich von P 10 und P 13 zeigt, keine Unterschiede im Lactatanstieg nach Belastung: Die Lactatkonzentration erreichte zum Meßzeitpunkt n.B. 1,81 ± 0,43 µMol/g für P 10 und 1,99 ± 0,61 µMol/g für P 13. Auch im Verlauf der Erholungsphase ergaben sich keine Unterschiede.

IV.2.B.

P Y R U V A T (s.Abb.3,Abb.4 und Tab.3)

a. In der Gruppe P 8' war unmittelbar nach Belastung ein Anstieg der Pyruvatkonzentrationen auf 0,094 ± 0,065 µMol/g zu verzeichnen ($p > 0,05$), dem in der Erholungsphase eine Rückkehr zu den Ausgangswerten folgte ($p > 0,05$).

b. Nach Transfusion boten dieselben Patienten, jetzt Gruppe P 13, unmittelbar nach Belastung einen Anstieg der Pyruvatgehalte auf 0,071 ± o,o44 µMol/g ($p > 0,05$). In der Erholungsphase erfolgte eine Rückkehr zu den Ausgangswerten ($p > 0,05$).



Die Pyruvatkonzentrationen vor und nach Belastung bei 10 Gesunden mit Hb = 15,3 ± 0,90g% (G15) und 6 anämischen Dialysepatienten bei Hb = 7,37 ± 0,77g% (P8) und Hb = 9,83 ± 0,94g% (P10) und bei denselben Patienten 1 Jahr später bei Hb = 8,75 ± 1,62g% (P8') und Hb = 13,05 ± 1,43g% (P13)

Abbildung 3

c. Zu keinem Meßzeitpunkt wurden signifikante Unterschiede im Verhalten der Pyruvatgehalte zwischen den Gruppen P 8' und P 13 deutlich.

d. Der Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen (G 15) der früheren Studie (69, 111) erbrachte für die Gruppe P 13 signifikant erniedrigte Pyruvatgehalte in Ruhe. Zu den übrigen Meßzeitpunkten war ein signifikanter Unterschied im Verhalten der Pyruvatspiegel der Gruppen G 15 und P 13 nicht nachweisbar. Die Pyruvatwerte der Gruppe P 8' unterschieden sich zu keinem

Tabelle 4: Exzeßlactat [µMol/g] im venösen Blut

P 8			Versuchsreihe 1		P 10		
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
0	2,44	1,19	1,13	R. S.	0	0,85	0,54	0,58
0	1,16	1,24	0,53	K. H.	0	0,51	0,67	1,17
0	2,78	-0,82	1,04	K. B.	0	1,59	0,10	0,55
0	0,53	0,00	0,24	J. K.	0	0,69	0,80	0,68
0	2,45	0,08	0,87	D. B.	0	0,99	1,79	1,37
0	1,13	2,24	1,47	H. T.	0	0,85	0,75	0,81
0	1,75 ± 0,92	0,66 ± 1,10	0,88 ± 0,44	$\bar{x}$ s	0	0,91 ± 0,37	0,78 ± 0,56	0,86 ± 0,34

P 8'			Versuchsreihe 2		P 13		
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
0	2,60	2,12	0,88	R.S.	0	0,51	0,57	0,02
0	0,59	0,48	-0,32	K.H.	0	-0,50	-0,21	0,29
0	3,66	3,51	1,63	K.B.	0	-0,11	0,17	0,73
0	1,14	0,18	0,79	J.K.	0	1,82	0,71	-0,01
0	1,44	1,20	0,22	D.B.	0	0,78	0,91	1,45
0	1,49	1,37	0,93	H.T.	0	1,50	0,59	-0,37
0	1,82 ± 1,12	1,48 ± 1,21	0,69 ±0,67	$\bar{x}$ s	0	0,67 ±0,90	0,46 ±0,41	0,35 ±0,65

$\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung

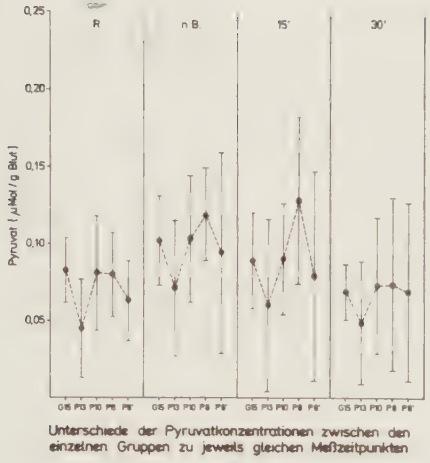
G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$ s	0	0,31 ± 0,37	0,27 ± 0,38	0,19 ± 0,43

Mitelwert und Signifikanz ( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	0	1,75(+)	0,66(ø)	0,88(+)
P 8'	0	1,82(+)	1,48 (+)	0,69(ø)
P 10	0	0,91(+)	0,78(+)	0,86(+)
P 13	0	0,67(ø)	0,46(+)	0,35(ø)
G 15	0	0,31(+)	0,27(ø)	0,19(ø)

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10		(+)	(ø)	(ø)
P 8' ⟷ P 13		(ø)	(ø)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'		(ø)	(ø)	(ø)
P 10 ⟷ P 13		(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13		(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 10		(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8'		(+)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 8		(+)	(ø)	(+)



Unterschiede der Pyruvatkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen zu jeweils gleichen Meßzeitpunkten

Abbildung 4

Meßzeitpunkt von denen der Gesunden.

e. Auch die 1 Jahr auseinander liegenden Untersuchungen der nicht transfundierten Patienten (P 8 und P 8') ergaben keine unterschiedlichen Pyruvatwerte.

f. Zwischen den Belastungsergebnissen der Gruppen P 10 (Pyruvat n.B. = 0,103 $\pm$ 0,041 µMol/g) und P 13 (Pyruvat n.B. = 0,071 $\pm$ 0,044 µMol/g) war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu registrieren.

IV.2.C.

E X Z E S S L A C T A T (s.Abb.5,Abb.6 und Tab.4)

a. Unmittelbar nach Belastung wurde bei der Gruppe P 8' eine Exzeßlactatkonzentration von 1,82 $\pm$ 1,12 µMol/g gemessen. In der Erholungsphase erfolgte ein kontinuierlicher Abfall des Exzeßlactats.

b. Nach weitgehendem Ausgleich der Anämie erreichten dieselben Patienten (P 13) nach Belastung eine mittlere Exzeßlactatkonzentration von 0,67 $\pm$ 0,90 µMol/g. Auch bei P 13 kam es zu einem kontinuierlichen Abfall des Exzeßlactats während der Erholungsphase.

c. Trotz des deutlich sichtbaren Trends zu niedrigerer Exzeßlactatbildung bei höherer O_2-Transportkapazität konnten die Unterschiede zwischen P 8' und P 13 für keinen Meßzeitpunkt statistisch verifiziert werden.

d. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (G 15) der früheren Studie (69,111) boten die Patienten mit einem Hb von 8,75 $\pm$ 1,62 g% (P 8') signifikant höhere Exzeßlactatkonzentrationen unmittelbar nach Belastung. Zwischen denselben Pa-

Tabelle 5 : Systolischer Blutdruck [mm Hg]

P 8				Versuchsreihe 1	P 10			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
170	255	180	175	R. S.	170	230	170	160
140	190	135	140	K. H.	170	215	165	165
140	200	160	145	K. B.	145	225	160	160
140	205	155	145	J. K.	145	180	160	160
145	200	155	145	D. B.	165	230	170	170
160	190	170	155	H. T.	160	205	160	160
149,2	206,7	159,2	150,8	$\bar{x}$	159,2	214,2	164,2	162,5
± 12,8	± 24,4	± 15,3	± 12,8	s	± 11,6	± 19,3	± 4,9	± 4,2

P 8'				Versuchsreihe 2	P 13			
R	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
210	260	220	210	R. S.	170	240	195	170
160	190	150	160	K. H.	140	170	140	140
180	240	180	170	K. B.	190	220	190	180
130	180	140	140	J. K.	135	155	145	135
140	180	160	160	D. B.	140	150	140	140
160	200	165	155	H. T.	150	180	150	155
163,3	208,3	169,2	165,8	$\bar{x}$	154,2	185,8	160,0	153,3
± 28,8	± 33,7	± 28,4	± 23,8	s	± 21,5	± 36,4	± 25,5	± 18,4

$\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung

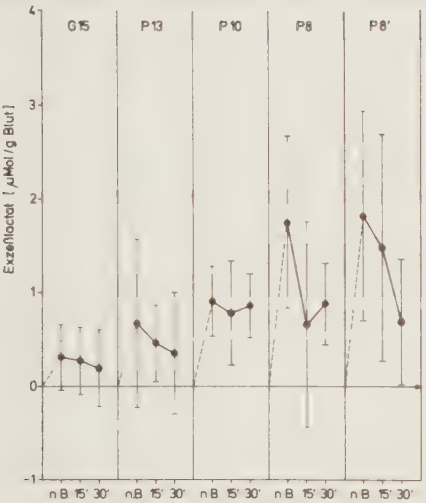
G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$	121,5	153,5	131,5	127,0
s	± 8,8	± 15,3	± 13,8	± 9,8

Mittelwert und Signifikanz( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	149,2	206,7(+)	159,2(+)	150,8(ø)
P 8'	163,3	208,3(+)	169,2(ø)	165,8(ø)
P 10	159,2	214,2(+)	164,2(ø)	162,5(ø)
P 13	154,2	185,8(+)	160,0(ø)	153,3(ø)
G 15	121,5	153,5(+)	131,5(+)	127,0(+)

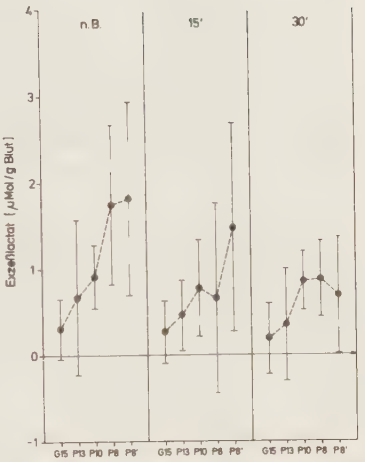
Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < o,o5$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8' ⟷ P 13	(ø)	(+)	(ø)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 10 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13	(+)	(ø)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 10	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8'	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8	(+)	(+)	(+)	(+)



Das Auftreten von Exzeßlactat nach Belastung

Abbildung 5



Unterschiede der Exzeßlactatkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen zu jeweils gleichen Meßzeitpunkten

Abbildung 6

tienten bei Hb = 13,05 ± 1,43 g% (P 13) und den Gesunden (G 15) bestand zu keinem Meßzeitpunkt ein statistisch gesicherter Unterschied.

e. Im Vergleich der 1 Jahr auseinander liegenden Untersuchungen der nicht transfundierten Patienten (P 8 und P 8') ergaben sich keine Unterschiede.

f. Die Exzeßlactatkonzentrationen der Patienten mit einem Hb von 9,83 ± 0,94 g% (P 10) lagen nicht signifikant höher als die 1 Jahr später bei Hb = 13,05 ± 1,43 g% (P 13) gefundenen Werte, obwohl sich eine Tendenz zu niedrigeren Exzeßlactatgehalten bei höherer O_2-Kapazität abzeichnet. Der Unterschied zu den Gesunden scheint in der Reihenfolge P 8 (bzw. P 8'), P 10, P 13 abzunehmen.

IV.2.D.

S Y S T O L I S C H E R B L U T D R U C K (s.Abb.7,Abb.8 und Tab. 5)

a. Die Belastung führte bei den Patienten der Gruppe P 8' zu

Tabelle 6: Diastolischer Blutdruck [mm Hg]

P 8				Versuchsreihe 1	P 10			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
90	95	95	100	R. S.	100	100	100	105
85	90	85	95	K. H.	110	100	110	110
80	80	85	85	K. B.	80	90	90	95
90	90	90	100	J. K.	90	80	100	110
105	105	110	110	D. B.	110	120	120	120
95	85	100	95	H. T.	110	110	110	115
90,8 ± 8,6	90,8 ± 8,6	94,2 ± 9,7	97,5 ± 8,2	$\bar{x}$ s	100,0 ± 12,7	100,0 ± 14,1	105,0 ± 10,5	109,2 ± 8,6

P 8'				Versuchsreihe 2	P 13			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
100	100	110	110	R. S.	120	130	120	120
100	90	100	90	K. H.	100	100	100	100
100	90	100	90	K. B.	110	120	120	120
90	80	90	90	J. K.	100	110	100	100
100	110	100	110	D. B.	100	100	110	100
100	110	105	100	H. T.	100	105	110	110
98,3 ± 4,1	96,7 ± 12,1	100,8 ± 6,7	98,3 ± 9,8	$\bar{x}$ s	105,0 ± 8,4	110,8 ± 12,0	110,0 ± 12,0	108,3 ± 9,8

$\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung

G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$ s	80,0 ± 8,2	83,5 ±11,1	86,0 ±10,2	85,0 ± 8,5

Mittelwert und Signifikanz ( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	90,8	90,8(ø)	94,2(+)	97,5(+)
P 8'	98,3	96,7(ø)	100,8(ø)	98,3(ø)
P 10	100,0	100,0(ø)	105,0(ø)	109,2(+)
P 13	105,0	110,8(+)	110,0(ø)	108,3(ø)
G 15	80,0	83,5(ø)	86,0(+)	85,0(ø)

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)

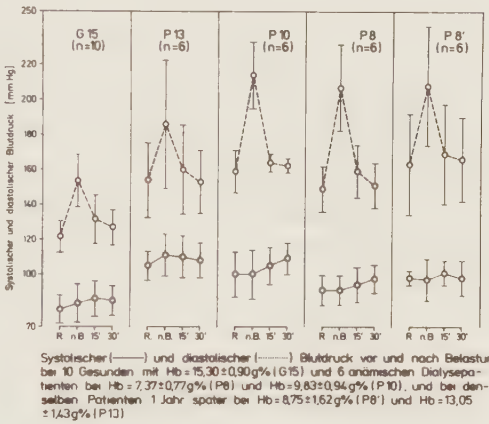
	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10	(ø)	(ø)	(+)	(+)
P 8' ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(+)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 10 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 10	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8'	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8	(+)	(ø)	(ø)	(+)

einem signifikanten Anstieg des systolischen Blutdrucks auf 208,3 ± 33,7 mmHg. Anschließend kehrte der systolische Blutdruck zum Ausgangswert zurück.

b. Nach Transfusion wurde bei denselben Patienten (P 13) nach Belastung ein Anstieg des systolischen Blutdrucks auf 185,8 ± 36,4 mmHg ($p < 0,05$) gemessen. Auch bei den Patienten der Gruppe P 13 kam es während der Erholungsphase zu einer Rückkehr zum Ausgangswert.

c. Der Vergleich der Patientengruppen vor und nach Transfusion (P 8' und P 13) zeigt, daß der belastungsinduzierte Anstieg des systolischen Blutdrucks bei den transfundierten Patienten signifikant niedriger ausfiel als bei den nicht transfundierten. Während der Erholungsphase bestand dieser Unterschied nicht fort.

d. Beide jetzt untersuchten Patientengruppen (P 8' und P 13) wiesen bereits in Ruhe signifikant höhere systolische Blutdruckwerte auf als die gesunde Kontrollgruppe (G 15). Mit Ausnahme des unmittelbar nach Belastung gemessenen Wertes der Gruppe P 13 blieb der signifikante Unterschied in der Höhe des systolischen Blutdrucks für beide Patientengruppen während der gesamten Versuchszeit bestehen.



Systolischer (——) und diastolischer (·····) Blutdruck vor und nach Belastung bei 10 Gesunden mit Hb = 15,30 ± 0,90 g% (G 15) und 6 anämischen Dialysepatienten bei Hb = 7,37 ± 0,77 g% (P 8) und Hb = 9,83 ± 0,94 g% (P 10), und bei denselben Patienten 1 Jahr später bei Hb = 8,75 ± 1,62 g% (P 8') und Hb = 13,05 ± 1,43 g% (P 13)

Abbildung 7

e. Die 1 Jahr auseinander liegenden Untersuchungen der nicht transfundierten Patienten (P 8 und P 8') erbrachten keine unterschiedlichen Ergebnisse im Verhalten des systolischen Blutdrucks.

Tabelle 7 : Pulsfrequenz [min^{-1}]

P 8				Versuchsreihe 1	P 10			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
62	108	72	72	R. S.	58	90	62	64
82	118	80	88	K. H.	82	120	90	88
102	116	104	104	K. B.	84	124	92	90
82	132	90	90	J. K.	72	90	82	82
90	132	96	92	D. B.	74	90	82	78
78	92	82	82	H. T.	76	120	80	88
82,7 ±13,3	116,3 ± 15,2	87,3 ±11,6	88,0 ±10,7	$\bar{x}$ s	74,3 ± 9,2	105,7 ± 17,2	81,3 ±10,6	81,7 ± 9,8

P 8'				Versuchsreihe 2	P 13			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
63	110	71	67	R. S.	63	74	64	61
76	120	77	80	K. H.	75	128	79	81
77	148	90	89	K. B.	72	132	80	86
74	145	87	91	J. K.	73	112	84	76
81	120	85	83	D. B.	95	130	89	93
69	128	74	76	H. T.	74	112	84	96
73,3 ± 6,4	128,5 ± 15,1	80,7 ± 7,7	81,0 ± 8,8	$\bar{x}$ s	75,3 ±10,6	114,7 ± 21,8	80,0 ± 8,6	82,2 ±12,7

$\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung

G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$ s	62,0 ± 8,1	71,0 ±14,6	65,5 ±11,2	62,8 ± 8,3

Mittelwert und Signifikanz ( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	82,7	116,3(+)	87,3(+)	88,0(+)
P 8'	73,3	128,5(+)	80,7(+)	81,0(+)
P 10	74,3	105,7(+)	81,3(+)	81,7(+)
P 13	75,3	114,7(+)	80,0(ø)	82,2(ø)
G 15	62,0	71,0(+)	65,5(ø)	62,8(ø)

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10	(+)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8' ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'	(+)	(ø)	(+)	(+)
P 10 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 10	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8'	(+)	(+)	(+)	(+)
G 15 ⟷ P 8	(+)	(+)	(+)	(+)

f. Der belastungsinduzierte systolische Blutdruckanstieg scheint zwar in der Gruppe P 13 deutlich niedriger zu sein als in der Gruppe P 10 1 Jahr zuvor. Ein statistisch gesicherter Unterschied besteht jedoch zu keinem Meßzeitpunkt.

IV.2.E.

D I A S T O L I S C H E R B L U T D R U C K (s.Abb.7,Abb.8 und Tab.6)

a. In der Gruppe P 8' traten während der Versuchsdauer keine statistisch gesicherten Schwankungen des diastolischen Blutdrucks auf.

b. Nach Transfusion kam es bei denselben Patienten (P 13) nach Belastung zu einem signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks auf 110,8 $\pm$ 12,0 mmHg.

c. Nach Transfusion (P 13) wurden zu allen Meßzeitpunkten um durchschnittlich 10 mmHg höhere diastolische Blutdruckwerte gemessen als vor Transfusion (P 8'), das Signifikanzniveau wurde jedoch nur zu Meßzeitpunkt 3 erreicht.

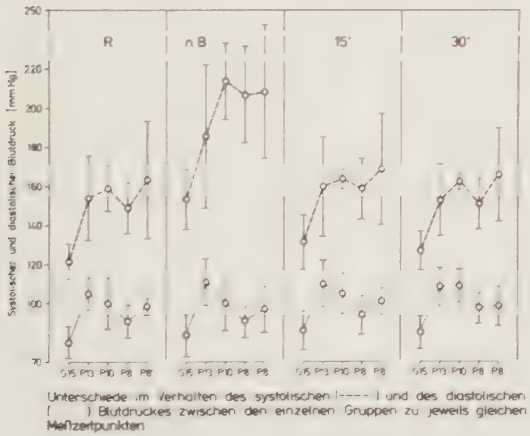


Abbildung 8

d. Beide Patientengruppen (P 8' und P 13) boten während der gesamten Versuchsdauer signifikant höhere diastolische Blutdruckwerte als die Kontrollgruppe Gesunder (G 15).

e. Zwischen den im Abstand von 1 Jahr untersuchten nicht transfundierten Patientengruppen (P 8 und P 8') konnte kein unterschiedliches Verhalten des diastolischen Blutdrucks verzeichnet werden.

Tabelle 8 : Atemfrequenz [min^{-1}]

P 8				Versuchsreihe 1	P 10			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
9	15	11	11	R. S.	11	17	11	10
17	28	14	20	K. H.	20	27	12	16
13	17	13	15	K. B.	12	20	13	14
8	21	8	7	J. K.	13	20	18	19
14	28	18	14	D. B.	16	23	19	16
17	21	15	16	H. T.	18	22	22	19
13,0 ± 3,9	21,7 ± 5,4	13,2 ± 3,4	13,8 ± 4,5	$\bar{x}$ s	15,0 ± 3,6	21,5 ± 3,4	15,8 ± 4,5	15,7 ± 3,4

P 8'				Versuchsreihe 2	P 13			
R.	n.B.	15'	30'	Patient	R.	n.B.	15'	30'
12	21	15	12	R. S.	10	16	14	10
20	28	22	21	K. H.	18	23	20	12
13	20	17	14	K. B.	13	20	16	18
11	14	12	10	J. K.	13	21	16	10
17	34	15	19	D. B.	15	27	16	19
20	22	20	20	H. T.	21	25	20	21
15,5 ± 4,0	23,2 ± 6,9	16,8 ± 3,7	16,0 ± 4,6	$\bar{x}$ s	15,0 ± 4,0	22,0 ± 3,9	17,0 ± 2,5	15,0 ± 4,9

$\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standardabweichung

G 15				
	R.	n.B.	15'	30'
$\bar{x}$ s	13,9 ± 3,9	17,8 ± 5,3	15,1 ± 4,7	14,2 ± 3,7

Mittelwert und Signifikanz ( ) der Abweichung vom Ruhewert ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8	13,0	21,7(+)	13,2(ø)	13,8(ø)
P 8'	15,5	23,2(+)	16,8(ø)	16,0(ø)
P 10	15,0	21,5(+)	15,8(ø)	15,7(ø)
P 13	15,0	22,0(+)	17,0(+)	15,0(ø)
G 15	13,9	17,8(+)	15,1(ø)	14,2(ø)

Signifikanz ( ) des Unterschiedes zwischen den Kollektiven ($p < 0,05$)

	R.	n.B.	15'	30'
P 8 ⟷ P 10	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8' ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
P 8 ⟷ P 8'	(+)	(ø)	(ø)	(ø)
P 10 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 13	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 10	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 8'	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)
G 15 ⟷ P 8	(ø)	(ø)	(ø)	(ø)

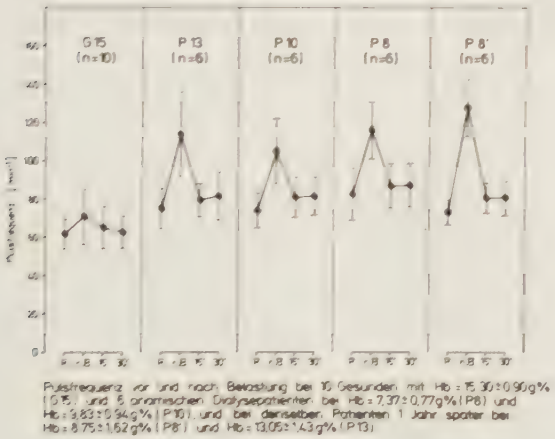
f. Auch die zweimalige Untersuchung der transfundierten Patienten (P 10 und P 13) ergab keine unterschiedlichen Ergebnisse.

IV.2.F.

P U L S F R E Q U E N Z (s.Abb.9,Abb.10 und Tab.7)

a. In der Gruppe P 8' stieg die Pulsfrequenz nach Belastung auf 128,5 ± 15,1/min ($p<0,05$) an. Während der Erholungsphase trat ein kontinuierlicher Abfall der Pulsfrequenz ein. Am Ende der Beobachtungszeit lag die Pulsfrequenz noch signifikant über dem Ruhewert.

b. Nach Transfusion führte die Belastung bei denselben Patienten (P 13) zu einem Pulsfrequenzanstieg auf 114,7 ± 21,8/min ($p<0,05$). Die während der Erholungsphase gemessenen Werte wiesen keine statistisch gesicherten Unterschiede zum Ruhewert mehr auf.



Pulsfrequenz vor und nach Belastung bei 10 Gesunden mit Hb = 15,30±0,90g% (G 15), und 6 anämischen Dialysepatienten bei Hb = 7,37±0,77g% (P 8') und Hb = 9,83±0,94g% (P 10), und bei denselben Patienten 1 Jahr später bei Hb = 8,75±1,62g% (P 8) und Hb = 13,05±1,43g% (P 13)

Abbildung 9

c. Im Vergleich zur Untersuchung vor Transfusion (P 8') zeigte sich nach Transfusion (P 13) die Tendenz zu einem geringeren Pulsanstieg nach Belastung, ohne jedoch statistisch verifizierbar zu sein. Zu den übrigen Meßzeitpunkten bestanden keine Unterschiede im Pulsverhalten zwischen P 8' und P 13.

d. Die Kontrollgruppe Gesunder (G 15) der früheren Studie (69,111) bot während des gesamten Versuchs signifikant niedrigere Pulsfrequenzenzen als die Patientengruppen P 8' und P 13.

Tabelle 9 : RUHE-EKG

R in V_6 [mV]

P 8'	Patient	P 13
1,6	R. S.	1,4
1,8	K. H.	1,8
1,4	K. B.	1,5
0,5	J. K.	0,5
0,3	D. B.	0,8
1,8	H. T.	2,6
1,23 ± 0,67	$\bar{x}$ und s	1,43 ± 0,74
Signifikanz ( ) des Unterschiedes P 8' — P 13 ($p<0,05$)		(ø)

S in V_2 [mV]

P 8'	Patient	P 13
1,5	R. S.	2,3
0,8	K. H.	1,2
1,2	K. B.	2,5
1,0	J. K.	1,6
0,1	D. B.	1,6
1,6	H. T.	2,0
1,03 ± 0,55	$\bar{x}$ und s	1,87 ± 0,49
Signifikanz ( ) des Unterschiedes P 8' — P 13 ($p<0,05$)		(+)

S-L-Index [mV]

P 8'	Patient	P 13
3,1	R. S.	3,7
2,6	K. H.	3,0
2,6	K. B.	4,0
1,5	J. K.	2,1
0,4	D. B.	2,4
3,4	H. T.	4,6
2,27 ± 1,12	$\bar{x}$ und s	3,30 ± 0,97
Signifikanz ( ) des Unterschiedes P 8'— P 13 ($p<0,05$)		(+)

T in V_2 [mV]

P 8'	Patient	P 13
1,0	R. S.	2,1
0,8	K. H.	1,0
0,5	K. B.	0,5
0,6	J. K.	0,6
0,1	D. B.	0,3
0,4	H. T.	0,5
0,57 ± 0,31	$\bar{x}$ und s	0,83 ± 0,66
Signifikanz ( ) des Unterschiedes P 8' — P 13 ($p<0,05$)		(ø)

T in V_4 [mV]

P 8'	Patient	P 13
2,1	R. S.	2,0
1,4	K. H.	1,2
0,8	K. B.	0,3
0,5	J. K.	0,4
	D. B.	
0,9	H. T.	0,9
1,14 ± 0,63	$\bar{x}$ und s	0,96 ± 0,69
Signifikanz ( ) des Unterschiedes P8' — P 13 ($p<0,05$)		(ø)

$\frac{R}{T}$ in V_6

P 8'	Patient	P 13
4	R. S.	7
3	K. H.	3,6
4,7	K. B.	15
1,7	J. K.	1,7
-3	D. B.	8
4,3	H. T.	6,5
2,45 ± 2,88	$\bar{x}$ und s	6,96 ± 4,59
Signifikanz ( ) des Unterschiedes P 8' — P 13 ($p<0,05$)		(ø)

e.f. Die Meßergebnisse der 1 Jahr auseinander liegenden Untersuchungen sowohl der Patienten mit unbehandelter Anämie (P 8 und P 8') als auch der Patienten nach Transfusion (P 10 und P 13) sind hinsichtlich der Pulsfrequenz wegen unterschiedlicher Registrierungstechnik (bei P 8 und P 10 Pulsmessung durch Palpation der Arteria radialis, bei P 8' und P 13 Frequenzbestimmung aus dem EKG) nicht auswertbar.

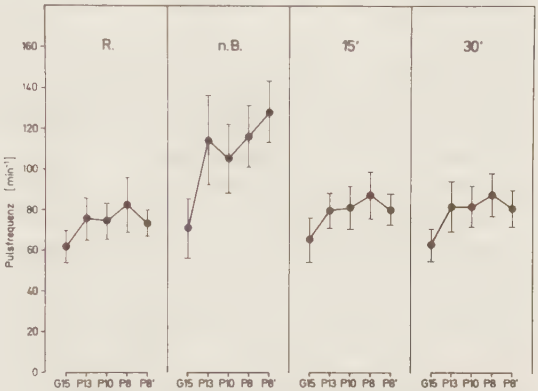


Abbildung 10

IV.2.G.

A T E M F R E Q U E N Z (s.Tab.8)

a.b. Sowohl vor als auch nach Transfusion (P 8' und P 13) stieg die Atemfrequenz infolge der Belastung signifikant an. Während der Erholungsphase kehrte sie zum Ausgangswert zurück, wobei in der Gruppe P 13 15 Minuten nach Belastungsende noch eine signifikant erhöhte Atemfrequenz festgestellt werden konnte.

c.d. Weder zwischen den beiden Patientengruppen (P 8' und P 13) untereinander noch zwischen Patienten (P 8' und P 13) einerseits und Gesunden andererseits bestanden signifikant unterschiedliche Atemfrequenzen während der Versuchsdauer.

e. Im Vergleich der 1 Jahr auseinander liegenden Untersuchungen der nicht transfundierten Patienten (P 8 und P 8') ergab sich bei P 8' eine höhere Ruheatmungsfrequenz als bei P 8 ($p < 0,05$). Nach Belastung und während der Erholungsphase traten keine gesicherten Unterschiede auf.

f. Zwischen den beiden mit Transfusionen behandelten Patientengruppen (P 10 und P 13) wurde zu keinem Meßzeitpunkt ein statistisch gesicherter Unterschied im Verhalten der Atemfrequenz deutlich.

IV.2.H.
E L E K T R O K A R D I O G R A M M (s.Tab.9)
Für die Gruppe P 13 ergaben sich im Vergleich zu P 8' im Ruhe-EKG folgende Veränderungen:
Amplitudenzunahme von R in V_6 von 1,23 $\pm$ 0,67 mV auf 1,43 $\pm$ 0,74 mV ($p>0,05$) und von S in V_2 von 1,03 $\pm$ 0,55 mV auf 1,87 $\pm$ 0,49 mV ($p<0,05$). Der Sokolow-Lyon-Index, berechnet aus R in V_6 und S in V_2, stieg von 2,27 $\pm$ 1,12 mV auf 3,30 $\pm$ 0,97 mV ($p<0,05$). T in V_2 stieg von 0,57 $\pm$ 0,31 mV auf 0,83 $\pm$ 0,66 mV ($p>0,05$). T in V_4 fiel von 1,14 $\pm$ 0,63 mV auf 0,96 $\pm$ 0,69 mV ($p>0,05$). R/T in V_6 stieg von 2,45 $\pm$ 2,88 auf 6,96 $\pm$ 4,59 ($p>0,05$). In der QT-Dauer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Sie lag sowohl vor als auch nach Transfusion zwischen 100 und 105 %. Senkungen der ST-Strecken und negative T-Wellen traten weder in Ruhe noch nach Belastung und weder vor noch nach Transfusion auf.

V.1. Bei den ersten Untersuchungen von 9 Patienten aus dem chronischen Hämodialyseprogramm, die 1 Jahr vor der jetzigen Studie durchgeführt worden waren, hatte sich eine deutliche Abhängigkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit vom Ausmaß der Anämie ergeben (69,111). Damals fiel diesen Patienten bei einem Hb von 7,6 $\pm$ 0,67 g% die von Gesunden (G 15) als leicht bezeichnete Arbeit von 81,75 Watt über 6 Minuten schwer. Bei einem Hb von 10,2 $\pm$ 0,96 g% fühlten sie sich deutlich leistungsfähiger. In Übereinstimmung damit stiegen die Lactat- und Exzeßlactatkonzentrationen des Blutes nach Belastung geringer an als bei Hb = 7,6 $\pm$ 0,67 g%. Auch nach Transfusion blieb jedoch ein signifikanter Unterschied zu den bei gesunden Kontrollpersonen mit Hb = 15,3 $\pm$ 0,90 g% (G 15) nach Belastung gemessenen niedrigeren Lactat- und Exzeßlactatkonzentrationen bestehen.

6 jener 9 Patienten kamen jetzt erneut zur Untersuchung. Es waren die Fragen gestellt,
1. ob bei den Dialysepatienten 1 Jahr nach jenen Untersuchungen eine Adaptation der Energieumwandlung und Leistungsfähigkeit an die Anämie eingetreten ist und
2. ob eine weitere Erhöhung der Hb-Konzentrationen auf 13,05 ± 1,43 g% zu einer weiteren Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und noch geringerer anaerober Energieumwandlung führt.

V.2.
Die 6 Patienten, die jetzt zum zweiten Mal untersucht wurden, wiesen 1 Jahr zuvor ein mittleres Hb von 7,37 ± 0,77 g% (P 8) auf. Das entspricht einer Verminderung der Sauerstoffträger auf etwa die Hälfte.
Bei Vorliegen schwerer Anämien versucht der Körper, die Gewebesauerstoffversorgung trotz verminderten Sauerstoffgehaltes des Blutes durch verstärkten Blutfluß und gesteigerte O_2-Aufnahme aus dem Blut zu gewährleisten.

A. Schwere Anämien (Hb<7 g%) bewirken bereits in Ruhe eine Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV). Bei geringeren Anämiegraden wurde eine Erhöhung des Herzminutenvolumens erst unter Belastung beobachtet (8,33,72,79,80,81,91,100,104,107). Die erhöhte Pulsrate von Patienten mit schweren Anämien ist hinlänglich bekannt. An der Erhöhung des Herzminutenvolumens soll auch eine Vergrößerung des Schlagvolumens beteiligt sein (33,100,104).

B. Neben den adaptiven Umstellungen des Herzkreislaufsystems entwickeln Patienten mit chronischen Anämien eine Verbesserung der O_2-Utilisation in den peripheren Geweben (33,72,77, 100,104,107). Man weiß seit längerem, daß die Konzentrationen intraerythrozytärer organischer Phosphate, speziell des 2,3-Diphosphoglycerats (2,3-DPG), von entscheidender Bedeutung für die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins sind. Bei anämischen Dialysepatienten konnten signifikante Erhöhungen der 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration in den Erythrozyten in Zusammenhang mit einer Abnahme der Hb-O_2-Affinität festgestellt werden (5,73,77). Die Rechtsverschiebung der O_2-

Dissoziationskurve bedeutet eine Erleichterung der O_2-Abgabe aus dem Blut an die Gewebe.
Durch eine Zunahme der kapillären Diffusionsfläche (72) und eine Abnahme des peripheren Widerstandes (8,33) soll die O_2-Versorgung des Gewebes bei Patienten mit chronischen Anämien weiter verbessert werden.

C. Wenn der O_2-Bedarf auf Grund besonderer Belastungen sehr groß und/oder die Regulationsbreite des Herzkreislaufsystems eingeschränkt ist, kann die verminderte O_2-Kapazität oft trotz adaptiver Umstellungen nicht ausgeglichen werden. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz sinkt unter die Vergleichswerte Gesunder ab (8,72), und der Organismus geht eine Sauerstoffschuld ein. Diese äußert sich biochemisch im Auftreten von Exzeßlactat (46) und klinisch in rascher Erschöpfung.

D. Bei den 6 Patienten, die bei der 1 Jahr zurück liegenden Untersuchung ein mittleres Hb von 7,37 $\pm$ 0,77 g% (P 8) aufwiesen, wurde bereits in Ruhe eine mit 82,7 $\pm$ 13,3 Schlägen/min im Vergleich zu den Gesunden (G 15) signifikant erhöhte Pulsfrequenz gemessen. Die Ruhelactatwerte lagen im Normbereich. Die 6minütige Belastung führte damals trotz einer beträchtlichen Frequenzsteigerung, die wiederum signifikant über den belastungsinduzierten Pulsanstieg der gesunden Kontrollpersonen (G 15) hinausging, zu einem statistisch gesicherten höheren Lactat- und Exzeßlactatanstieg als bei den Gesunden.
Trotz der in Ruhe nachgewiesenen leichten Frequenzerhöhung kann wegen Unkenntnis des Schlagvolumens keine sichere Aussage über die Höhe des Herzminutenvolumens gemacht werden. Der signifikante Abfall der Ruhefrequenz nach Transfusion (P 10) macht jedoch eine Herzminutenvolumenerhöhung bei P 8 wahrscheinlich. Eine geringe kompensatorische Herzminutenvolumenerhöhung in Ruhe wäre auch mit den Angaben in der Literatur zu vereinbaren, wo übereinstimmend eine kritische Grenze von 7 g% Hb genannt wird, unterhalb derer bereits zur Dekkung des Ruhesauerstoffbedarfs eine Erhöhung des Herzminutenvolumens notwendig ist (8,33). Die Patienten der Gruppe P 8 befinden sich mit einer mittleren Hämoglobinkonzentration von 7,37 g% nahe dieser Grenze.

Um dem gesteigerten Sauerstoffbedarf unter Belastung nachzukommen, wurde die Herzfrequenz weit stärker als bei den Gesunden (G 15) angehoben. Unter der Voraussetzung, daß das Herzschlagvolumen nicht sehr stark reduziert war, kann daher bei den Patienten der Gruppe P 8 eine stärkere belastungsinduzierte Steigerung des Herzminutenvolumens angenommen werden als bei den Gesunden. Trotzdem konnte bei den anämischen Dialysepatienten eine deutliche Gewebehypoxie infolge der von Gesunden als leicht bezeichneten ergometrischen Belastung nicht verhindert werden.

Bei der 1 Jahr später durchgeführten zweiten Untersuchung derselben Patienten betrug der mittlere Hb-Gehalt vor Transfusion 8,75 $\pm$ 1,62 g% (P 8'). Ursache dieses innerhalb eines Jahres eingetretenen leichten Hb-Anstiegs ($p > 0,05$) dürfte am ehesten eine noch sorgfältigere Vermeidung iatrogener Blutverluste sein. Wie schon 1 Jahr zuvor zeigten die Patienten bei signifikant erhöhter Ruhepulsfrequenz einen normalen Ruhelactatgehalt. Die nach Belastung gemessenen Lactat- und Exzeßlactatkonzentrationen der Gruppe P 8' unterschieden sich nicht signifikant von den Vergleichswerten, die 1 Jahr zuvor (P 8) gemessen worden waren. Wieder empfanden die Patienten das Gefühl stark verminderter Leistungsfähigkeit, welches einige von ihnen zu vorzeitiger Aufgabe zwang.

Die von uns durchgeführte erneute Untersuchung derselben anämischen Dialysepatienten nach einem einjährigen Intervall bietet demnach keinen Hinweis auf eine verbesserte Adaptation der Energieumwandlung und Leistungsfähigkeit gegenüber der Erstuntersuchung 1 Jahr zuvor. Offensichtlich waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung die Möglichkeiten adaptiver Umstellungen auf eine chronisch verminderte O_2-Kapazität bereits erschöpfend genutzt. Wie vor 1 Jahr führte auch jetzt die Adaptation an die Anämie nicht zu einer Kompensation der Anämie; denn die gleiche Belastung führte bei den Patienten mit unbehandelter Anämie (P 8 und P 8') zu signifikant höherer anaerober Energieumwandlung als bei den Gesunden (G 15).

V.3.
Bei der ersten Untersuchungsreihe dieser Patienten war gezeigt worden, daß die eingeschränkte Leistungsfähigkeit chronisch niereninsuffizienter Patienten durch Anhebung der O_2-Transportkapazität besserungsfähig ist (69,111). Nach Erhöhung der Hämoglobinkonzentration auf ca. 10 g% führte die gleiche körperliche Belastung bei den Patienten zu dem Gefühl höherer Leistungsfähigkeit und signifikant niedrigerer anaerober Energieumwandlung als bei der Voruntersuchung bei einer Hämoglobinkonzentration von ca. 8 g%. Um zu prüfen, ob eine weitere Verbesserung der O_2-Transportkapazität zu annähernd normalen Werten auch zu einer Reduktion der anaeroben Energieumwandlung auf das Maß Gesunder führt, wurde die Hämoglobinkonzentration bei 6 jener 9 Patienten in der jetzigen Studie auf 13,05 $\pm$ 1,43 g% (P 13) angehoben. Wie schon 1 Jahr zuvor fühlten sich die Patienten leistungsfähiger als vor Transfusion. Die nach Belastung gemessenen Lactat- und Exzeßlactatkonzentrationen lagen wiederum deutlich unter den Vergleichswerten vor Transfusion (P 8'). Die jetzigen Untersuchungen bestätigen demnach die 1 Jahr zuvor gewonnenen Ergebnisse, daß die eingeschränkte Leistungsfähigkeit des chronisch niereninsuffizienten Patienten anämieabhängig und folglich durch Behandlung der Anämie besserungsfähig ist.

V.4.
Auffälligerweise aber erreichten die Lactat- und Exzeßlactatkonzentrationen nach Belastung in der Gruppe P 13 mit weitgehend normalisierter O_2-Transportkapazität die gleiche Größenordnung wie 1 Jahr zuvor bei denselben Patienten bei einer Hämoglobinkonzentration von ca. 10 g% (P 10). Die Exzeßlactatkonzentrationen der Gruppe P 13 ließen zwar eine Tendenz zu niedrigeren Werten als bei P 10 erkennen; der Exzeßlactatanstieg in der Gruppe P 13 nach Belastung war jedoch höher, als bei einer Hb-Konzentration von ca. 13 g% zu erwarten gewesen wäre. Wie bei P 10 kam es auch bei P 13 nach Belastung zu einem deutlich höheren Lactat- und Exzeßlactatanstieg als bei Gesunden (G 15).
Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Dialysepatienten bei

einem Hb von 13,05 ± 1,43 g% (P 13) trotz weitgehender Normalisierung der Sauerstofftransportkapazität unter der Belastung noch einen beträchtlichen Teil der erforderlichen Energie auf anaerobem Weg bereitgestellt haben. Demnach muß eine entsprechend ausgeprägte Gewebehypoxie vorgelegen haben. Die Ursachen hierfür sind unklar.

A.a. Bei anderen Untersuchungen anämischer Dialysepatienten konnte durch Anhebung des Hämatokrits von 21,4 auf 37,1 % bei 4 von 10 Patienten keine Zunahme der O_2-Aufnahme und keine Steigerung der Leistungsfähigkeit registriert werden. Man wertete die fehlende Verbesserung der Gewebesauerstoffversorgung trotz fast vollständiger Normalisierung der O_2-Kapazität als Ausdruck einer Herzinsuffizienz. Entsprechend wurde die nach operativer Verkleinerung der arteriovenösen Fistel beobachtete Leistungssteigerung über eine Verringerung der kardialen Volumenbelastung erklärt (101).
Das Ausmaß der Herzbelastung durch die bei Urämikern zur Durchführung der Hämodialyse angelegte arteriovenöse Kurzschlußverbindung ist umstritten. Im Experiment führte die Kompression der arteriovenösen Fistel zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens um 18,1 % (102). Andere Autoren beobachteten keine shuntbedingten Änderungen des Herzminutenvolumens (36) oder messen ihnen keine klinische Relevanz bei (10).
Bei unseren jetzigen Untersuchungen wie auch bei der vorausgegangenen Studie an demselben Patientenkollektiv (69,111) konnte bei den Patienten bei verschiedenen Anämiegraden (P 8, P 8', P 10 und P 13) eine im Vergleich zu den Gesunden (G 15) signifikant erhöhte Ruhepulsfrequenz gemessen werden. Da uns jedoch die Höhe des Schlagvolumens weder bei G 15 noch bei den Patientengruppen bekannt ist, können keine Rückschlüsse auf die Höhe des Herzminutenvolumens gezogen werden. Es ist uns daher nicht möglich, über eine shuntbedingte Volumenbelastung und ihre möglichen Auswirkungen auf die kardiale Leistungsfähigkeit bei unseren Patienten sichere Aussagen zu machen.

A.b. Andere Untersuchungen an anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben ergeben, daß nach Transfusion von Erythrozytenkonzentrat bis zu einem Hämatokrit von 40 %

zwar eine Abnahme des zuvor erhöhten Herzminutenvolumens, gleichzeitig aber auch eine Zunahme des peripheren Widerstandes um 80 % erfolgte. Das entsprach einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 20 mmHg (79).
Den Patienten der Gruppe P 8' wurden innerhalb von durchschnittlich 14 Tagen 3000 bis 4000 ml Vollblut transfundiert. Dabei stieg die Hämoglobinkonzentration von 8,75 ± 1,62 g% (P 8') auf 13,05 ± 1,43 g% (P 13). Als Hinweis auf eine gegenüber P 8' neu eingetretene Erhöhung des peripheren Widerstandes kann die in der Gruppe P 13 gemessene Tendenz zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks gedeutet werden. Zu jedem Meßzeitpunkt bietet die Gruppe P 13 um durchschnittlich 10 mmHg höhere diastolische Blutdruckwerte als die Gruppe P 8'. Signifikant ist dieser Unterschied jedoch nur zu Meßzeitpunkt 3. Auch bei der 1 Jahr zuvor durchgeführten Untersuchung war es nach Transfusion zu allen Meßzeitpunkten zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich 10 mmHg gekommen. Es liegt daher nahe, die Tendenz zu diastolischer Druckerhöhung auf eine durch die Viskositätszunahme bedingte Widerstandserhöhung zurückzuführen. In Übereinstimmung mit der neu eingetretenen Druckbelastung wies das Ruhe-EKG von P 13 gegenüber P 8' Veränderungen auf, die auf eine Zunahme der linksventrikulären Belastung hinweisen (s.Tab.9). Gleichzeitig scheint die Herzleistung abgenommen zu haben: Der bei den Patienten der Gruppe P 13 nach Belastung gemessene Anstieg des systolischen Blutdrucks war signifikant niedriger als bei denselben Patienten vor Transfusion (P 8').

An die Stelle einer vor Transfusion bestehenden Volumenbelastung ist bei den Patienten der Gruppe P 13 eine Druckbelastung getreten. Über die genaue Höhe der kardialen Belastung vor und nach Transfusion können wir keine Angaben machen. Die Druckbelastung scheint jedoch auf das Herz größere Auswirkungen gehabt zu haben als die vorher bestehende Volumenbelastung, da die Anzeichen einer Zunahme der linksventrikulären Belastung erst nach Transfusion im EKG sichtbar wurden.
Die Druckbelastung stellt die energetisch ungünstigere Form der Herzbelastung dar und führt schneller als die Volumenbelastung zum Erreichen der maximalen Belastungsgrenze. Unter-

suchungen am isolierten Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens zeigten bei alleiniger Druckbelastung eine 2,5 mal stärkere Reduktion der Kreatinphosphatspiegel im Myokard als bei alleiniger Volumenbelastung gleicher Größe (40).
Wahrscheinlich haben die von uns untersuchten Patienten infolge der nach Transfusion (P 13) neu eingetretenen, energetisch ungünstigen Druckbelastung und der zusätzlichen Ergometerarbeit die kardiale Belastungsgrenze erreicht. Denn der gegenüber P 8' signifikant niedrigere belastungsinduzierte Anstieg des systolischen Blutdrucks nach Transfusion (P 13) ist als Ausdruck einer Kontraktionsschwäche des linken Ventrikels anzusehen.
Als Voraussetzung für eine Erschöpfung kardialer Leistungsreserven bei mäßiggradiger Steigerung des diastolischen Blutdrucks auf 110 mmHg und leichter Ergometerarbeit muß eine eingeschränkte Belastbarkeit des Herzkreislaufsystems angenommen werden.
Es ist bekannt, daß die kardiale Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermindert ist. Ursächlich sind mehrere Faktoren in wechselndem Ausmaß beteiligt. In der Literatur werden als häufigste Ursachen die chronische Anämie (9,35,97,101) und die Hypertonie (9,19,29,35,97, 101) genannt. Daneben können eine verstärkte allgemeine und Coronararteriensklerose (19,29), Calcium-Ausfall im Myokard (35), Perikardläsionen (9,101) und Shuntvolumina (9,97,101) an der Entwicklung einer Herzinsuffizienz beteiligt sein. Spezifisch urämische, z.t. retentionsbedingte Myokardfunktionsstörungen werden unter dem Begriff "urämische Kardiomyopathie" zusammengefaßt (9,55,85,86,92,93,97,101,118). Als Ausdruck einer eingeschränkten kardialen Leistungsfähigkeit mit Kontraktionsschwäche des linken Ventrikels und zunehmender Linksinsuffizienz konnten bei Dialysepatienten sowohl nach Transfusion (101) als auch während der Hämodialyse (9) hoch normale oder pathologische Pulmonalarteriendrücke gemessen werden.

Daß die Herzarbeit bei den von uns untersuchten Patienten nach Transfusion (P 13) abnehmen würde, war zu erwarten. Nach fast vollständiger Normalisierung der O_2-Kapazität mußte auch

das anämiebedingt erhöhte Herzminutenvolumen zur Norm zurückkehren. Die Pulsfrequenz nach Belastung lag in der Gruppe P 13 bei 114,7 ± 21,8 Schlägen/min. Vor Transfusion boten dieselben Patienten nach Belastung eine Pulsfrequenz von 128,5 ± 15,1 Schlägen/min (P 8'). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Das kann einerseits an der niedrigen Patientenzahl liegen, andererseits ist es aber auch möglich, daß an der Reduktion des zuvor erhöhten Herzminutenvolumens eine Abnahme des Schlagvolumens wesentlich beteiligt war. Wegen der wahrscheinlich infolge der Druckbelastung eingetretenen Erschöpfung der kardialen Leistungsreserven war möglicherweise das Schlagvolumen während der ergometrischen Belastung sogar so niedrig, daß trotz nur mäßiggradiger Frequenzabnahme eine Reduktion des Herzminutenvolumens resultierte, die über die Normalisierung einer anämiebedingten Hyperzirkulation hinausging.
Bei ungenügender Herzminutenvolumensteigerung während der ergometrischen Belastung ist es denkbar, daß die Zahl roter Zellen, die pro Minute zum Sauerstofftransport zur Verfügung stand, bei den Patienten mit Hb = 13,05 ± 1,43 g% (P 13) nicht größer gewesen ist als bei denselben Patienten 1 Jahr zuvor bei Hb = 9,83 ± 0,94 g% (P 10). Entsprechend wäre es nicht verwunderlich, daß das Ausmaß anaerober Energieumwandlung während der Belastung bei P 13 nicht geringer war als bei P 10 und die bei fast vollständiger Normalisierung der O_2-Kapazität erwartete weitere Verbesserung der Gewebesauerstoffversorgung nicht in vollem Umfang wirksam wurde.

V.B.
Es bleibt die Frage zu diskutieren, inwieweit Faktoren, die unabhängig von der Gewebesauerstoffversorgung sind und in der Natur des Grundleidens begründet liegen, für unsere Beobachtungen mitverantwortlich sein können.
Die Urämie bedingt eine Vielzahl von Störungen des Mineral-, Säure-Basen- und Wasserhaushalts und biochemische Veränderungen als Folge der Azotämie (87,109).

a. Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei urämischen Patienten sind seit langem bekannt. Erhöhter Nüchternblutzucker

und eine abnorme Glukosetoleranz nach oraler oder intravenöser Glukosebelastung ließen an eine mangelnde Insulinempfindlichkeit oder einen peripheren Insulinantagonismus durch retinierte harnpflichtige Substanzen denken (4,103,109). Andere Untersucher sehen eine Störung der Glukoseassimilation in der Zelle als Ursache der erniedrigten Glukosetoleranz an (27,88, 118). Im Experiment fand man bei Patienten mit nicht behandelter, nicht terminaler Urämie einen signifikant erhöhten Muskelglukosegehalt bei normalem Gehalt an Glukose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat. Die vermutete Hexokinase-Inhibition konnte in vitro allerdings nicht bestätigt werden (27). Andere Experimente führten zu der Annahme, daß der glykolytische Abbauweg zwischen Glukose-6-phosphat und Fructose-1,6-diphosphat blockiert sei (87,88,118). Als Reaktion auf eine Hemmung der Phosphofructokinase in urämischem Milieu wird der gegenüber Gesunden um ein Mehrfaches gesteigerte Glukoseabbau über den Hexosemonophosphatshunt anstelle des Embden-Meyerhof-Abbauweges angesehen (87,88). Des weiteren wurden eine Hemmung der Pyruvatcarboxylase und der Malatdehydrogenase beobachtet. Es resultiert ein Mangel an Oxalacetat mit konsekutiver Funktionsbehinderung des Zitronensäurezyklus (87).
Unseres Erachtens ergibt sich jedoch kein Hinweis, daß die erwähnten Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel - zumal sie durch Dialyse reversibel sind (87,103,109) - oder urämiebedingte Störungen im Eiweiß- oder Fettstoffwechsel (4,14,87, 89) von ursächlicher Bedeutung für die unerwartet hohen Lactat- und Exzeßlactatwerte nach Belastung bei P 13 verantwortlich sein könnten.

b. Möglicher Wirkungsort von Störungen, die zur Erklärung unserer Beobachtungen beitragen könnten, wäre die Atmungskette selbst. Urämiebedingte Blockierungen im Elektronen-transportierenden System, die eine Anhäufung von NADH + H^+ trotz ausreichender O_2-Zufuhr erklären könnten, sind jedoch nicht bekannt. Bei Inkubationsexperimenten in urämischen Seren fand man eine partielle Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung (32,87,89) mit vermindertem ATP/ADP-Quotienten bei normalem Sauerstoffverbrauch (89). Dadurch verringert sich die Ausbeute an chemischer Energie in Form von ATP, die bei der

Atmungskettenphosphorylierung gewonnen werden kann. Eine Übertragung der in vitro-Ergebnisse auf in vivo-Verhältnisse bei urämischen Patienten könnte eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit auch bei ausreichender Gewebesauerstoffversorgung erklären. Die partielle Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung kann jedoch nicht zur Erklärung der unerwartet hohen Lactat- und Exzeßlactatkonzentrationen nach Belastung bei den Patienten der Gruppe P 13 herangezogen werden, da die Oxydation reduzierter wasserstoffübertragender Coenzyme in der Atmungskette von einer partiellen Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung nicht behindert wird.

c. Im Zusammenhang mit unseren Beobachtungen sind in vitro-Versuche erwähnenswert, bei denen unterschiedliche Gewebe in Seren, denen verschiedene sich bei Urämie anhäufende Metabolite einzeln oder in Kombination zugesetzt waren, inkubiert worden sind. Bei einem Teil der Versuche konnte eine gegenüber Kontrollseren verminderte O_2-Aufnahme beobachtet werden (70). Sollte bei Patienten mit Urämie eine Behinderung der peripheren Sauerstoffaufnahme bestehen, könnten die bei den Patienten der Gruppe P 13 mit nahezu vollständig normalisierter O_2-Kapazität nach Belastung beobachteten unerwartet hohen Anzeichen anaerober Energieumwandlung mit einer solchen Störung in Zusammenhang stehen. Einschränkend ist zu sagen, daß ähnliche Experimente, bei denen als Inkubationsmedium Serum von Kranken mit chronischer Urämie verwandt wurde, keine Verminderung der O_2-Aufnahme gegenüber Kontrollseren erbrachten (89).

Vergleichende spiroergometrische Untersuchungen an anämischen Langzeitdialysepatienten und nicht urämischen Patienten mit chronischer Anämie ergaben keine Unterschiede hinsichtlich der aeroben und anaeroben Energiebereitstellung. Deshalb wurde eine über die nephrogene Anämie hinausgehende Leistungseinschränkung bei Dialysepatienten verneint (110).

Unabhängig von der Sauerstoff- und Energieversorgung der arbeitenden Muskulatur wird die Leistungsfähigkeit urämischer Patienten jedoch auch von Veränderungen des neuromuskulären Systems beeinflußt. Dabei spielen nicht nur Verschiebungen im Elektrolytgleichgewicht eine Rolle, sondern auch Funktions-

störungen, die in der Membran selbst begründet liegen. Mikroelektrodenmessungen an isolierten Skelettmuskelfasern von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ergaben eine Abnahme des Membranpotentials als Folge eines verminderten effektiven Membranwiderstandes. Die resultierende verminderte Erregbarkeit wird als ursächlicher Faktor in der Pathogenese der urämischen Myopathie angesehen (7).

Das Urämie-Syndrom ist sehr komplex und noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Daher können wir die Frage nach der Beteiligung urämiebedingter, anämieunabhängiger Faktoren an den unerwartet hohen Lactat- und Exzeßlactatspiegeln der Gruppe P 13 nach Belastung nicht mit Sicherheit beantworten. Wir können nur soviel sagen, daß die uns bekannten Stoffwechselstörungen bei Urämie keine Erklärung für unsere Beobachtungen bieten.

Zusammenfassung

6 Patienten aus dem chronischen Hämodialyseprogramm unterzogen sich mit unbehandelter Anämie (Hb = 8,75 ± 1,62 g%, Gruppe P 8') und nach fast vollständiger Normalisierung der O_2-Kapazität (Hb = 13,05 ± 1,43 g%, Gruppe P 13) einer 6minütigen ergometrischen Belastung mit 500 kpm/min. In Ruhe, unmittelbar nach Belastung, nach 15 Minuten und nach 30 Minuten Erholungszeit wurden Lactat und Pyruvat im peripheren venösen Blut bestimmt und aus diesen Parametern Exzeßlactat berechnet. Zusätzlich wurden Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Blutdruck und EKG registriert. Die Meßergebnisse wurden mit den Resultaten der 1 Jahr zurück liegenden ersten Untersuchung derselben Patienten (69,111) verglichen. Damals wiesen die 6 Patienten vor Transfusion eine mittlere Hämoglobinkonzentration von 7,37 ± 0,77 g% (Gruppe P 8) und nach Transfusion eine mittlere Hämoglobinkonzentration von 9,83 ± 0,94 g% (Gruppe P 10) auf.

Die nach einjährigem Intervall wiederholte Untersuchung derselben Patienten mit unbehandelter Anämie (P 8 und P 8') ergibt keinen Anhalt für eine Verbesserung der Adaptation an den Zustand einer chronisch verminderten O_2-Kapazität.

Die verbesserte subjektive Leistungsfähigkeit und der deutlich geringere Lactat- und Exzeßlactatanstieg nach Belastung bei P 13 gegenüber P 8' bestätigen die 1 Jahr zuvor gewonnenen Ergebnisse (69,111), daß die eingeschränkte Leistungsfähigkeit des urämischen Patienten anämieabhängig und durch Ausgleich der Anämie besserungsfähig ist.

Das Ausmaß anaerober Energieumwandlung ist bei P 13 nicht deutlich geringer als bei denselben Patienten bei einer mittleren Hb-Konzentration von 9,83 g% (P 10). Ursächlich wird ein Erreichen der kardialen Belastungsgrenze mit Rückgang der Herzleistung durch eine vermehrte Druckbelastung nach Transfusion vermutet. Eine kausale Beteiligung urämiebedingter, von der Gewebesauerstoffversorgung unabhängiger Faktoren ist nach den bisherigen Erkenntnissen unwahrscheinlich, kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Literaturverzeichnis

1. ALPERT N.R.: Regulation of the lactate metabolism. Helv. Med.Acta 35,335-353(1970)
2. BERGMEYER H.U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse. In: Bergmeyer H.U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie,Weinheim(1962),3-13
3. BERGSTRÖM J.,HULTMAN E.: Glycogen content of sceletal muscle in patients with renal failure. Acta Med.Scand. 186,177-181(1969)
4. BIERMAN E.L.: Abnormalities of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Uremia. Arch.Intern.Med.126,790-792(1970)
5. BLUMBERG A.: Die Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz. Schweiz.Med.Wochenschr.102,1044-1049(1972)
6. BLUMBERG A.: Faktoren bei der Entstehung renaler Anämien. Dtsch.Med.Wschr.98,217-218(1973)
7. BOLTE H.D.,BECKER E.,VÖLKER W.: Changes of Ionic Permeability of Skeletal and Heart Muscle Cellular Membranes in Renal Insufficiency. In: Kluthe R.,Berlyne G.,Burton B.: Uremia. Thieme Verlag,Stuttgart(1972),14-18
8. BRANNON E.S.,MERRILL A.J.,WARREN J.V.,STEAD E.A.: The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. J.Clin.Invest.24,332-336(1945)
9. BRASS H.,KRÜCKELS E.D.,MÜLLER G.,HEINTZ R.: Pathomechanismen der Herzinsuffizienz bei Hämodialysepatienten. Dtsch.Med.Wschr.96,1319-1324(1971)
10. BRESCIA M.J.,CIMINO J.E.,APPEL K.,HURWICH B.J.: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. New Engl.J.Med.275,1089-1092(1966)
11. BÜCHER Th.,CZOK R.,LAMPRECHT W.,LATZKO E.: Pyruvat. In: Bergmeyer H.U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie,Weinheim(1962),253-259
12. CAIN S.M.: Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. Am.J.Physiol. 209,604-610(1965)
13. CAIN S.M.: Relative rates of arterial lactate and oxygen-deficite accumulation in hypoxic dogs. Am.J.Physiol.

224,1190-1194(1973)

14. CAMPANACCI L.,GUARNIERI G.F.,SILIPRANDI N.,FIASCHI E.: Metabolic studies of acetoacetate, pyruvate, lactate and citrate in uremic acidosis. Clin.Chim.Acta 20,341-347 (1968)
15. CHAMBERLAIN J.H.,LIS M.T.: Measurement of blood lactate levels and excess lactate as indices of hypoxia during anaesthesia. Anaesthesia 23,521-533(1968)
16. COLEMAN T.G.: Hemodynamics of Uremic Anemia. Circulation 45,510-511(1972)
17. CORONATO A.,COHEN A.B.: Lactic Acidosis Secondary to Pernicious Anemia. Ann.Intern.Med.70,77-80(1969)
18. CUNNINGHAM D.A.,MAGEL J.R.: The Effect of Moderate Altitude on Post-Exercise Blood Lactate. Int.Z.Angew.Physiol.29,94-100(1970)
19. DEL GRECO F.,SIMON N.M.,ROGUSKA J.,WALKER Ch.: Hemodynamic Studies in Chronic Uremia. Circulation 40,87-95(1969)
20. DESFORGES J.F.: Anemia in Uremia. Arch.Intern.Med.126, 808-811(1970)
21. DI PRAMPERO P.E.,PEETERS L.,MARGARIA R.: Alactic O_2 debt and lactic acid production after exhausting exercise in man. J.Appl.Physiol.34,628-632(1973)
22. DI PRAMPERO P.E.,CERRETELLI P.,PIIPER J.: Lactic acid formation in gastrocnemius muscle of the dog and its relation to O_2 debt contraction. Resp.Physiol.8,347-353 (1970)
23. ERSLEV A.J.: Anemia of Chronic Renal Disease. Arch.Intern.Med.126,774-780(1970)
24. ESCHBACH J.W.,ADAMSON J.W.,COOK J.D.: Disorders of Red Blood Cell Production in Uremia. Arch.Intern.Med.126, 812-815(1970)
25. ESSERS U.,BRASS H.,SPICHER K.: Die aplastische Anämie bei Niereninsuffizienz - eine inhibitorische Wirkung des Urämieserums auf Erythropoetin? Klin.Wschr.48,92-95(1970)
26. ESSERS U.,MÜLLER W.,BRUNNER E.: Zur Wirkung von Erythropoetin bei Gesunden und bei Patienten mit chronischer Anämie. Klin.Wschr.51,1005-1009(1973)
27. FIASCHI E.,CAMPANACCI L.,GUARNIERI G.F.,FACCINI L.,BEL-

LINI G.,CAPRETTA R.,D'ANGELO A.: Muscle glucose content and hexokinase activity in patients with chronic uremia. Kidney Int.7,s 341-s 344(1975)

28. FORMAN S.,BISCHEL M.,HOCHSTEIN P.: Erythrocyte Deformability in Uremic Hemodialyzed Patients. Ann.Intern.Med. 79,841-843(1973)
29. FRIEDMAN S.A.,ROSEN H.: Uremia and Cardiovascular Mortality. Ann.Intern.Med.81,696-697(1974)
30. GALLOWAY R.E.,MORGAN J.M.: Serum Pyruvate and Lactate in Uremia. Metabolism 13,818-822(1964)
31. GIOVANETTI S.,BARSOTTI G.: Uremic Intoxication. Nephron 14,123-133(1975)
32. GLAZE R.P.,MORGAN J.,MORGAN R.E.: Uncoupling of Oxidative Phosphorylation by Ultrafiltrates of Uremic Serum. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.125,172-174(1967)
33. GRAETTINGER J.S.,PARSONS R.L.,CAMPBELL J.A.: A Correlation of Clinical and Hemodynamic Studies in Patients with Mild and Severe Anemia with and without Congestive Failure. Ann.Intern.Med.58,617-626(1963)
34. GUARNIERI G.F.,BAZZATO G.,BRUSCHI E.,CAMPANACCI L.: L'acetoacetato, il ß-idrossibutirrato, il lattato, il piruvato e l'α-chetoglutarato ematici nell'uremico cronico sottoposto ad emodialisi periodica. G.Clin.Med.50, 222-232 (1969)
35. GUERON M.,BERLYNE G.M.,NORD E.,BEN ARI J.: The Case Against the Existence of a Specific Uraemic Myocardiopathy. Nephron 15,2-4(1975)
36. HEIDLAND A.,KLÜTSCH K.,SCHEITZA E.,PIPPIG L.,SPERLING M.: Klinische Erfahrungen mit der subkutanen arterio-venösen Fistel in der Hämodialyse-Behandlung. Dtsch.Med.Wschr. 92,427-429(1967)
37. HEINECKER R.: EKG-Fibel. Thieme Verlag,Stuttgart(1973)
38. HILD R.,BRECHT Th.,ZOLG H.: Das Lactat/Pyruvat-System als Indicator des Ruhestoffwechsels bei arterieller Verschlußkrankheit der Gliedmaßen. Klin.Wschr.44,44-47(1966)
39. HIRCHE H.J.,BOVENKAMP U.,BUSSE J.,HOMBACH B.,MANTHEY J.: Factors Influencing Lactic Acid Production in Working Muscle. Scand.J.Clin.Lab.Invest. suppl.128,31,11-15(1976)

40. HOCHREIN H.: Kreatinphosphatstoffwechsel bei Druck- und Volumenbelastung des Herzens. Z.Kreisl.forsch.57,679 (1968)
41. HODLER J.,HUNKELER H.: Pathophysiologie und Pathobiochemie der Urämie. Med.Klin.71,77-86(1976)
42. HODLER J.,SCHERRER M.: Zum Verhalten des Lactats und des Exzeßlactats im Arterienblut bei körperlicher Schwerarbeit. Untersuchungen von Spitzensportlern bei Norm-, Hyp- und Hyperoxie. Helv.Med.Acta 32,395-403(1965)
43. HOFMANN K.Th.,TESCH G.: Der Wert der Milchsäurebestimmung bei der Beurteilung Schwerverletzter. Langenbecks Arch. Chir.322,1113-1116(1968)
44. HOHORST H.J.: Der Reduktionszustand des Diphosphopyridin-Nukleotidsystems im lebenden Gewebe. Eine Studie über Metabolitengleichgewichte in der Rattenleberzelle. Dissertation Marburg 1960
45. HOHORST H.J.: L-(+)-Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und DPN. In: Bergmeyer H.U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie,Weinheim(1962), 266-270
46. HUCKABEE W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I.Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. J.Clin.Invest.37,244-254(1958)
47. HUCKABEE W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II.Exercise and formation of O_2-debt. J.Clin.Invest.37,255-263(1958)
48. HUCKABEE W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III.Effect of breathing low-oxygen gases. J.Clin.Invest.37,264-271(1958)
49. HUCKABEE W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. IV.Local tissue components of total body O_2-debt. Amer.J.Physiol.196,253-260(1959)
50. HUCKABEE W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. V.Coronary adequacy. Amer.J. Physiol.200,1169-1176(1961)
51. HUCKABEE W.E.: Abnormal Resting Blood Lactate. I.The Significance of Hyperlactatemia in Hospitalized Patients. Am.J.Med.30,833-839(1961)

Am.J.Med.30,833-839(1961)
52. HUCKABEE W.E.: Abnormal Resting Blood Lactate. II.Lactic Acidosis. Am.J.Med.30,840-848(1961)
53. HUCKABEE W.E.: Hyperlactatemia. Helv.Med.Acta 35,363-371(1970)
54. HUCKABEE W.E.: Hypoxia and lactate formations. Hoppe Seyler Z.Physiol.Chem.351,280-281(1970)
55. IANHEZ L.E.,LOWEN J.,SABBAGA E.: Uremic Myocardiopathy. Nephron 15,17-28(1975)
56. JANSSEN J.: Ergometrische Belastungen von Dialysepatienten bei verschiedenen Graden von Anämie. II.Das Verhalten der Acetacetat- und ß-D-Hydroxybutyratkonzentrationen im venösen Blut. Dissertation Marburg 1975
57. KAIJSER L.: Lactate Production and Maximal Muscle Respiration. Scand.J.Clin.Lab.Invest.31, Suppl.128,17-20(1973)
58. KARLSON P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Thieme Verlag,Stuttgart(1970)
59. KARLSSON J.: Pyruvate and Lactate Ratios in Muscle Tissue and Blood during Exercise in Man. Acta Physiol. Scand.81,455-458(1971)
60. KARLSSON J.,SALTIN B.: Lactate Accumulation in the Working Muscles of Man. Acta Physiol.Scand.79,37A-38A(1970)
61. KESSLER M.,LANG H.,STARLINGER H.: Regulation der Pyruvat- und Lactatspiegel durch die isoliert perfundierte Leber bei unterschiedlichen CO_2- und O_2-Drucken. Hoppe Seyler Z.Physiol.Chem.351,279(1970)
62. KEUL J.,DOLL E.,KEPPLER D.: Zum Stoffwechsel des Skeletmuskels. I.Glucose, Lactat, Pyruvat und freie Fettsäuren im arteriellen und venösen Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hochleistungssportlern. Pflügers Archiv 301,198-213(1968)
63. KEUL J.,DOLL E.,KEPPLER D.,REINDELL H.: Die Veränderungen arterieller Substratspiegel unter dem Einfluß körperlicher Arbeit. Int.Z.Angew.Physiol.22,356-385(1966)
64. KEUL J.,KEPPLER D.,DOLL E.: Lactate-pyruvate ratio and its relation to oxygen pressure in arterial, coronarvenous and femoralvenous blood. Arch.Int.Physiol.Biochim. 75,573-578(1967)

65. KEUL J.,SCHWÄRZER N.,ADOLPH P.: Herzfrequenz und arterielle Substratspiegel bei Tennisspielern während des Trainings. Dtsch.Med.Wschr.95,462-466(1970)
66. KNUTTGEN H.G.: Oxygen debt, lactate,pyruvate, and excess lactate after muscular work. J.Appl.Physiol.17, 639-644(1962)
67. KNUTTGEN H.G.,SALTIN B.: Oxygen Uptake, Muscle High-Energy Phosphates, and Lactate in Exercise under Acute Hypoxic Conditions in Man. Acta Physiol.Scand.87,368-376(1973)
68. KOSIEK J.P.,KLAUS E.J.: Das Verhalten des Glukose-, Laktat-, Pyruvat- und Cholesterinspiegels im Serum nach erschöpfender Ergometerarbeit bei Sportlern. Med.Welt 40, 2154-2160(1968)
69. LANGE H.,BODE J.Ch.,SEYBOLD D.,JANSSEN J.,THÜROFF J., TÜCKE M.: Die Lactat- und Pyruvatkonzentration bei chronisch dialysierten Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Anämie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.79,726-729(1973)
70. LASCELLES P.T.,TAYLOR W.H.: The effect upon tissue respiration in vitro of metabolites which accumulate in uraemic coma. Clin.Sci.31,403-413(1966)
71. LEBER H.W.,GOUBEAUD G.: Pathophysiologische und pathobiochemische Aspekte der Urämie. Teil 2. Med.Welt 26, 1996-1999(1975)
72. LEIGHT L.,SNIDER Th.H.,CLIFFORD G.O.,HELLEMS H.K.: Hemodynamic Studies in Sickle Cell Anemia. Circulation 10, 653-662(1954)
73. LICHTMAN M.A.,MURPHY M.S.,BYER B.J.,FREEMAN R.B.: Hemoglobin Affinity for Oxygen in Chronic Renal Disease: The Effect of Hemodialysis. Blood 43,417-424(1974)
74. LUNDSGAARD-HANSEN P.: Regional Differences of the Lactate/Pyruvate Response to Progressive Arterial Hypoxemia. Pflügers Archiv 292,60-75(1966)
75. MAN N.K.,KELLER P.,HALLAUER W.,SCHIRMEISTER J.: Über den Mechanismus der renalen Lactatbearbeitung beim Menschen. Klin.Wschr. 47,1170-1172(1969)
76. MARGARIA R.: Lactic acid and muscle. Helv.Med.Acta 35, 323-334(1970)

77. MILLER M.E.,ZAROULIS Ch.G.,VALERI C.R.,STOHLMAN F.: Oxygen Transport by the Red Cell: Effects of Chronic Hemodialysis. Blood 43,49-56(1974)
78. MOLÉ P.A.,BALDWIN K.M.,TERJUNG R.L.,HOLLOSZY J.O.: Enzymatic pathways of pyruvate metabolism in skeletal muscle: adaptations to exercise. Am.J.Physiol.224,50-54(1973)
79. NEFF M.S.,KIM K.E.,PERSOFF M.,ONESTI G.,SWARTZ Ch.: Hemodynamics of Uremic Anemia. Circulation 43,876-883(1971)
80. NEILL W.A.,JENSEN P.E.,RICH G.B.,WERSCHKUL J.D.: Effect of Decreased O_2 Supply to Tissue on the Lactate:Pyruvate Ratio in Blood. J.Clin.Invest.48,1862-1869(1969)
81. NEILL W.A.,OXENDINE J.M.,JENSEN P.E.: Tissue O_2 Supply in Chronic Anemia. Clin.Res.16,242(1968)
82. OLSEN C.,STRANGE PETERSEN E.: The Lactate/Pyruvate Ratio in Muscular Work and Following Injection of Lactate in Man. Pflügers Archiv 342,359-365(1973)
83. OLSEN C.,STRANGE PETERSEN E.: Lactate/Pyruvate Ratio in Muscular Work. Acta Physiol.Scand.82,10A-11A(1971)
84. PIPPIG L.: Änderungen der Herz-Kreislauf-Dynamik bei renal insuffizienten chronisch Nierenkranken und bei malignen Hypertonikern in der Urämie. Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch.33,143-150(1967)
85. PROSSER D.,PARSONS V.: The Case for a Specific Uraemic Myocardiopathy. Nephron 15,4-7(1975)
86. RAAB W.,BURLINGTON V.: Cardiotoxic Substances in the Blood and Heart Muscle in Uremia (Their Nature and Action). J.Lab.Clin.Med.29,715-734(1944)
87. RENNER D.: Zur biochemischen Pathogenese der urämischen Vergiftung. Med.Welt 24,17-20(1973)
88. RENNER D.,HEINTZ R.: The Inhibition of Certain Steps of Glucose Degradation in Uremia. In: Kluthe R.,Berlyne G., Burton B.: Uremia. Thieme Verlag,Stuttgart(1972),195-200
89. RENNER D.,HEINTZ R.: Untersuchungen des Zellstoffwechsels im Serum von Kranken mit Urämie. Klin.Wschr.44,1204-1209(1966)
90. RENNIE M.J.,JOHNSON R.H.,PARK D.M.,SULAIMAM W.R.: Inappropriate fatigue during exercise associated with high blood lactates. Clin.Sci.45,5 P(1973)

91. RICHARDSON T.Q.,GUYTON A.C.: Effects of polycythemia and anemia on cardiac output and other circulatory factors. Am.J.Physiol.197,1167-1170(1959)
92. RIECKER G.,VÖLKER W.,STRAUER B.E.: Cardiac and Circulatory Disorders in Renal Insufficiency. In: Kluthe R., Berlyne G.,Burton B.: Uremia. Thieme Verlag,Stuttgart (1972),72-78
93. SCHEUER J.,STEZOSKI S.W.: The Effects of Uremic Compounds on Cardiac Function and Metabolism. J.Molec.Cell. Cardiol.5,287-300(1973)
94. SCHOLZ R.: Das Metabolitpaar Lactat-Pyruvat als Redoxindikator. Hoppe Seyler Z.Physiol.Chem.351,277(1970)
95. SCHRÖDER R.,ELTRINGHAM W.K.,GUMPERT J.R.,JENNY M.E., PLUTH J.R.,ZOLLINGER R.M.: Über die Bedeutung der Leber für die Hyperlactatämie im Schock. Verh.Dtsch.Ges.Inn. Med.74,886-890(1968)
96. SCHULZ E.,HEINECKE G.: Prophylaxe und Therapie der renalen Anämie. Dtsch.Med.Wschr.98,1040-1043(1973)
97. SCHÜTTERLE G.,LEBER H.W.,GOUBEAUD G.,KNORPP K.: Pathophysiologische und pathobiochemische Aspekte der Urämie. Teil 1. Med.Welt 26,1755-1759(1975)
98. SCHWEIZER O.,HOWLAND W.S.: Prognostic Significance of High Lactate Levels. Anaesth.Analg.47,383-388(1968)
99. SCHWEIZER O.,HOWLAND W.S.: Significance of Lactate and Pyruvate According to Volume of Blood Transfusions in Man. Ann.Surg.162,1017-1027(1965)
100. SHARPEY-SCHAFER E.P.: Cardiac output in severe anaemia. Clin.Sci.5,125-132(1944)
101. SILL V.,LANSER K.G.,BAUDITZ W.: Einfluß der Anämie und der arteriovenösen Fistel auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Dauerdialysepatienten. Z.Kardiol.62,164-175(1973)
102. SILL V.,TILSNER V.,BAUDITZ W.: Beeinflussung der Hämodynamik durch arteriovenöse Fisteln bei Dialyse-Patienten.Dtsch.Med.Wschr.94,1604-1607(1969)
103. SPATH P.: Pathologische Glukosetoleranz und Plasmainsulin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Wien.Klin.Wochenschr.82,221-225(1970)

104. SPROULE B.J.,MITCHELL J.H.,MILLER W.F.: Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. J.Clin.Invest.39,378-388(1960)
105. STEGEMANN J.: Arbeitsphysiologie. In: Keidel W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Thieme Verlag,Stuttgart(1970)
106. STROHMEYER G.,DÖLLE W.,SAUER H.: Die Milchsäureacidose mit Exzesslactat. Dtsch.Med.Wschr.90,2255-2259(1963)
107. SUNAHARA F.A.,BECK L.: Cardiovascular Effects of Acutely Produced Anemia in the Normal Dog. Am.J.Physiol.176,139-142(1954)
108. TAYLOR A.W.,RAO S.: Rat Blood and Muscle Lactate after Prolonged Exercise. Can.J.Physiol.Pharmacol.51,277-283 (1973)
109. TESCHAN P.E.: On the Pathogenesis of Uremia. Am.J.Med. 48,671-677(1970)
110. THOMA R.,v.BAEYER H.,HALBACH R.,FREIBERG J.,SIEMON G., SIEBERTZ H.G.: Das körperliche Leistungsmaximum von Dialysepatienten (Bestimmungen der anaeroben Kapazität unter Spiroergometrie). Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.81,1005-1008(1975)
111. THÜROFF J.: Ergometrische Belastung von Dialysepatienten bei verschiedenen Graden von Anämie. I.Lactat, Pyruvat und Exzesslactat im venösen Blut. Dissertation Marburg 1975
112. TILLING W.,STEIN G.: Lactatacidose. Dtsch.Med.Wschr.95, 2336-2339(1970)
113. TRANQUADA R.E.,GRANT W.J.,PETERSON C.R.: Lactic Acidosis. Arch.Intern.Med.117,192-202(1966)
114. ULMER W.T.,RASCHE B.: Milchsäure- und Brenztraubensäurekonzentration im Armvenenblut bei gesunden Versuchspersonen, unter Ruhebedingungen bei venöser Stauung und unter Arbeitsbelastung. Z.Ges.Exp.Med.145,185-201(1968)
115. WASSERMAN K.: Lactate and Related Acid Base and Blood Gas Changes During Constant Load and Graded Exercise. Canad. Med.Ass.J.96,775-779(1967)
116. WEIL M.H.,AFIFI A.A.: Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity

of Acute Circulatory Failure (Shock). Circulation 41, 989-1001(1970)

117. WICHERT P.v.: Kritische Bemerkungen zum Begriff des Exzeßlactat. Dtsch.Med.Wschr.93,1775-1777(1968)

118. ZEBE H.,GOY W.,RAUCH H.,RITZ E.: Letter: Specific uremic cardiomyopathy. Nephron 16,474-475(1976)

Lebenslauf

Ich wurde am 2.2.1951 als zweites von fünf Kindern des Arztes Dr. Alois Kölzer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Francken in Koblenz geboren. Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Hadamar, anschließend bis zum Abitur am 12.6.1969 die altsprachliche Fürst-Johann-Ludwig-Schule am selben Ort. Mit dem Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg. Hier legte ich am 2.10.1970 das Vorphysikum, am 27.3.1972 das Physikum und am 2.7.1975 das Staatsexamen ab. Meine Medizinalassistentenzeit gliederte sich in 4 Monate Chirurgische Universitätsklinik Marburg, 5 Monate Medizinische Universitätsklinik Marburg und 3 Monate Medizinische Poliklinik der Universität Marburg. Seit dem 15.10.1976 bin ich als Assistentin am Pathologischen Institut der Universität Marburg tätig. Seit dem 18.4.1973 bin ich mit dem Arzt Dr. Johannes Janssen verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren:

Amon, Arndt, Barthelmai, Bode, Bommer, Braasch, Buchholz, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dölle, Dombrowski, Doss, Eschenbach, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul, Haberich, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Havemann, Hensel, Hering, Heß, Heuser, Hildebrandt, Hilgermann, Hohorst, Hort, Huch, Jakob, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Knauff, Koecke, Koransky, Lange, Linneweh, Lütcke, Mann, Mannheim, Maroske, Martini, Massarrat, Oepen, Petry, Portig, Pots, Reim, Riecken, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Seidel, Siegert, Straub, Strohmeyer, Thoenes, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Wendt, Willenbockel.

City Schnelldruck, Marcusstraße 10, 8700 Würzburg